UNIVERSITÉ PARIS V - RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNÉE 1973

THÈSE

140

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise, Aubène LEGER

née le 1er janvier 1944 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le septembre 1973

LES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE DANS LA GALACTOSÉMIE ET L'INTOLÉRANCE HÉRÉDITAIRE AU FRUCTOSE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Président du Jury de Thèse : M. A. ROSSIER, Professeur

UNIVERSITÉ PARIS V - RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNÉE 1973

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise, Aubène LEGER

née le 1er janvier 1944 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le septembre 1973

LES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE DANS LA GALACTOSÉMIE ET L'INTOLÉRANCE HÉRÉDITAIRE AU FRUCTOSE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Président du Jury de Thèse : M. A. ROSSIER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents.

A ma famille.

A mes amis.

A Delphine et ses parents.

À Delphine et ses parents.

A Monsieur le professeur Alfred ROSSIER,

à qui je dois le sujet de cette thèse,
et qui m'a fait l'honneur de la
présider.
En témoignage de mon plus grand respect
pour sa bonté et sa compréhension.

A Monsieur le professeur Alfred ROSSIER,

à qui je dois le sujet de cette thèse,

et qui m'a fait l'honneur de la

présider.

En témoignage de mon plus grand respect

pour sa bonté et sa compréhension.

A Monsieur le professeur Daniel ALAGILLE,

- litote -

A Monsieur le professeur Robert LAPLANE.

Dans son service, j'ai vécu comme externe puis comme interne, les semestres les plus enrichissants.
En témoignage de ma profonde admiration.

A Monsieur le docteur Philippe GURAN,

En témoignage de ma respectueuse affection.

A Monsieur le professeur agrégé Ch. BACH,

Monsieur le docteur P. LAJOUANINE,

Monsieur le docteur D. LEROY,

Monsieur le professeur R. MALLET,

Monsieur le docteur L. MICHON,

pour les observations qu'ils ont bien voulu nous confier.

I N T R O D U C T I O N

Les troubles de l'hémostase constituent un aspect particulier de la galactosémie et de l'intolérance au fructose dans la période néo-natale.

Le diagnostic de galactosémie est porté classiquement dans les premières semaines de la vie chez un nourrisson anorectique présentant un ictère, une hépatomégalie, une méliturie, une protéinurie, plus tard une cataracte et un retard de développement psycho-moteur.

Il est beaucoup plus rare d'être amené à évoquer un tel diagnostic devant un syndrome hémorragique de la période néo-natale. C'est pourquoi, il nous a paru intéressant de rapporter l'observation de deux jumelles galactosémiques que nous avons eu l'occasion de suivre dans le service du professeur ROSSIER, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Nous y ajoutons six observations récentes dans lesquelles le syndrome hémorragique a inauguré ou dominé la symptomatologie.

L'intolérance héréditaire au fructose est cliniquement et métaboliquement proche de la galactosémie. Le diagnostic en est fait habituellement sur l'apparition après le sevrage de vomissements, de stagnation pondérale, d'hépatomégalie, d'hypoglycémie, de protéinurie, de méliturie, plus rarement d'ictère. L'intelligence reste normale.

On trouve dans la littérature plusieurs observations de syndromes hémorragiques néo-natals. Leur rareté nous a incités à rapporter huit observations récentes d'intolérance héréditaire au fructose, dans lesquelles des troubles de l'hémostase cliniques et/ou biologiques ont été observés dans les deux premiers mois de la vie, afin de comparer les circonstances cliniques et les problèmes diagnostiques posés par un syndrome hémorragique à la période néo-natale dans l'une et l'autre affection.

... / ...

O B S E R V A T I O N S

GALACTOSEMIE : Observations G 1 à G 8

Observations G 1 et G 2

Les jumelles Delphine et Elodie naissent après une gestation de 29 semaines, pesant chacune 1 400 g. La naissance est normale. Le placenta est monochorial, bi-amniotique. On note dans les antécédents familiaux un dégoût du lait chez la mère et sa soeur. Les parents ne sont pas consanguins.

Observation G 1

Elodie arrive dans le service à 2 h 30 de vie et est perfusée par prudence, car elle gémit un peu. Puis tout va bien jusqu'à la 21ème heure, où l'on commence l'alimentation par le lait de femme. Le premier repas est composé de 5 g de lait de femme à moitié coupé d'eau. Une heure après, une courte pause respiratoire. La respiration reprend spontanément en quelques secondes. L'enfant ne se cyanose pas ; l'examen clinique est normal ; l'état neurologique bon, le foie déborde de 1 cm ; les pauses respiratoires vont se répéter presque à chaque biberon après un délai d'une heure environ. Glycémie, calcémie, liquide céphalo-rachidien sont normaux. Les pauses respiratoires sont attribuées à la prématurité. Le troisième jour apparaît un subictère. Le quatrième jour, à la 85ème heure de vie, son état s'altère rapidement : pause respiratoire prolongée, cyanose, bradycardie ; pas d'hépatomégalie ; pas de méliturie ; pas d'albuminurie.

Le sang est incoagulable, et l'étude de l'hémostase met en évidence une thrombopénie : 60 000 plaquettes/mm3, un effondrement des facteurs du complexe prothrombique : facteur II inférieur à 4 %, facteur V inférieur à 1 %, facteurs VII et X inférieurs à 2 %. Protidémie : 40 g/l ; leucopénie : 3 600 globules blancs dont 20 % de polynucléaires neutrophiles. Bilirubine : 76 mg/l, bilirubine libre :

... / ...

9 mg/l ; transaminases SGPT : 14 unités Frankel ; Lipides : 4,5 g/l, cholestérol total : 0,60 g/l, rapport E/T non précisé. Thymol : 1,4 unités, Kunkel-zinc 7,5 ; Kunkel phénol : 14 ; électrophorèse : protides totaux : 40 g/l ; albuminémie : 24,5 g ; α_1-globuline 1,9, α_2 globuline 2,8, β-globuline 3,4, γ-globulines 7,2.

Les produits de dégradation de la fibrine n'ont pu être dosés.

Le diagnostic d'infection néo-natale avec coagulation intra-vasculaire disséminée paraît le plus probable. Rien ne viendra le confirmer, car l'enfant décède en quelques heures avant la transfusion d'échange.

A l'autopsie : hémorragie méningée et du tractus génital, foie macroscopiquement normal, pesant 40 g. L'histologie hépatique apporte peu de renseignements : architecture normale, les espaces portes sont à peine épaissis et infiltrés par de rares cellules rondes, les canaux biliaires de l'espace porte ne sont ni dilatés, ni obstrués par de la bile ; les hépatocytes sont de taille régulière et contiennent quelques vacuoles probablement graisseuses. Pas de nécrobiose cellulaire. Pas de rétention biliaire intra-cellulaire ou intra-lobulaire. Pas d'inclusion cellulaire et de thrombose vasculaire, pas de signe de coagulation intra-vasculaire disséminée.

Observation G 2

Delphine, en bon état clinique à son arrivée, présente une hypoglycémie à la 13ème heure de vie, qui disparaît sous traitement : perfusion de sérum glucosé à 10 %, injection de 300 µg de glucagon et de 4 unités d'ACTH. L'ACTH est répété toutes les 12 heures pendant trois jours. L'alimentation est commencée à la 21ème heure. Les deux premiers gavages de 5 g de lait de femme à moitié coupé d'eau se passent sans problème. Le troisième repas est suivi d'une pause respiratoire qui, comme chez sa jumelle, va se répéter fréquemment à chaque repas après un délai d'environ une heure. Comme chez Elodie, la glycémie, la calcémie, le liquide céphalo-rachidien sont normaux. Le quatrième jour survient un subictère. En raison des constatations biologiques faites le même jour chez sa soeur, on fait une étude de l'hémostase. Elle ne présente aucune hémorragie au point de prélèvement fémoral.

Hémostase : effondrement des éléments du complexe prothrombique : facteur II : 13 %, facteur V : 2 % ; facteurs VII et X : 7 %.

... / ...

Plaquettes : 165 000/mm3, fibrinogène : 1,50 g, produits de dégradation de la fibrine : 7,4 γ/ml (taux normal). Protidémie 41 g/l, avec rapport albumine/globuline 1,9. Albuminémie 29,5 g/l, α_1-globuline 1,5, α_2 3,5 ; β 3,5 ; γ 7 ; bilirubine totale : 65 mg/l ; libre 7,2 mg/l ; transaminases SGPT 18 unités Frankel, lipides totaux 4,6 g/l ; cholestérol total 0,68 g/l, rapport d'estérification non précisé. Thymol : 1,4 ; Kunkel-zinc 1,25, Kunkel-phénol 14 ; ammoniémie 2,5 mg/l (taux normal). Urée 0,87 g. Pas de méliturie. Hyper-amino-acidurie portant surtout sur le clygocolle, l'hydroxyproline, la tyrosine et la glutamine.

Hypothèse diagnostique : hépatite ou hépatopathie, coagulopathie de consommation. C'est le 4ème jour de la vie : J 4.

On commence un traitement symptomatique.

L'évolution des facteurs du complexe prothrombique est schématisée sur la figure 1 et est rapportée sur le tableau I.

J 4 : première exsanguino-transfusion, non suivie d'héparinothérapie, et arrêt de l'alimentation.

J 5 : après une remontée transitoire, les éléments du complexe prothrombique sont à nouveau effondrés, 18 heures après la première exsanguino-transfusion : Facteur II : 25 % , facteur V : 2 %, facteur VII : 13 %. Aucun syndrome hémorragique spontané ni provoqué. On fait une deuxième exsanguino-transfusion.

J 6 :pas d'alimentation depuis 48 heures, les éléments du complexe prothrombique semblent remonter, ou du moins s'abaissent moins vite qu'au décours de la première exsanguino-transfusion ; l'état général est bon, on réalimente Delphine... au lait de femme.

J 7 : nouvel effondrement des facteurs : facteur II : 20 %, facteur V : 7 %, facteur VII : 18 %. Troisième exsanguino-transfusion, mal supportée. La possibilité n'est pas exclue d'une coagulopathie de consommation évoluant à bas bruit, bien que le taux des produits de dégradation de la fibrine ait été normal à plusieurs reprises. Dans cette hypothèse,

J 8, on tente une héparinothérapie. Il apparaît alors un syndrome hémorragique provoqué d'intensité modérée : hématome au point de piqûre et pour la première fois une thrombopénie à 35 000 et une fibrinopénie, 0,40 g/l, qui resteront inexpliquées. L'héparinothérapie est poursuivie pendant 4 jours.

J 10 : les gavages sont interrompus pour éviter de possibles lésions muqueuses et hémorragiques.

... / ...

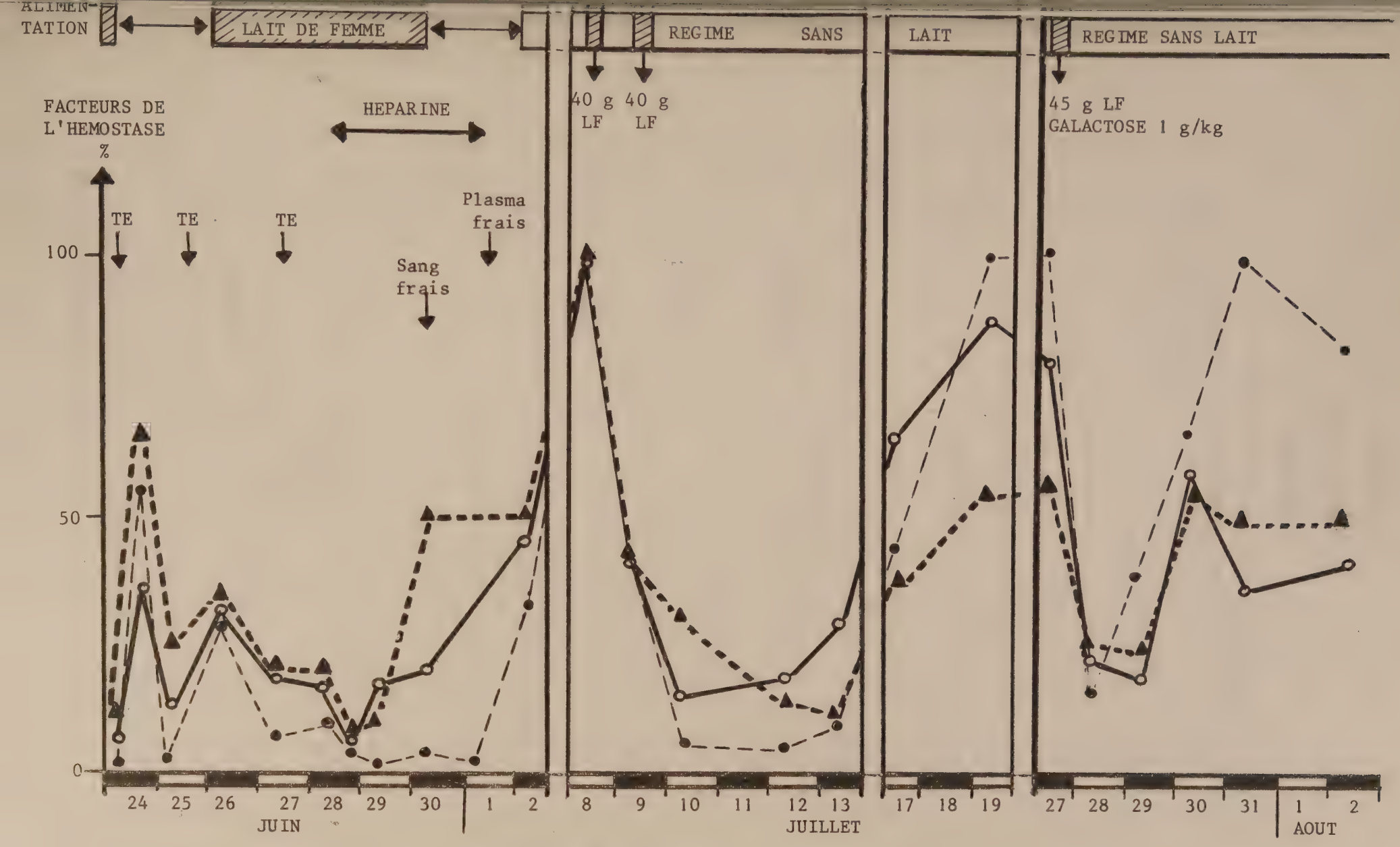


Figure n° 1 - Observation n° 2
Evolution des facteurs du complexe prothrombique

TABLEAU I

Observation n° 2

HEMOSTASE

Age	Régime	Traitement	% Facteurs II	V	VII
J4 11h	Lait de femme	E. T. (1)	13	2	7
17h			66	55	36
J5		E. T.	25	2	13
J6	Lait de femme		35	28	31
J7	" " "	E. T.	20	< 10	19
J8 10h	" " "		20	9	17
16h		Héparine	8	4	6
		"			
J9	" " "		11	2	7
J10	" " "	" + sang	50	4	20
J11		Héparine		3	
J12	Végébaby		50	33	45
J13	"		47	45	40
J18	Lait de femme 40 g		100	100	100
J19	" " "		44	45	40
J20	Végébaby		31	6	15
J22	"		15	5	18
J23	"		11	10	29
J25	"		19	36	30
J27	"		38	44	65
J29	"		56	100	88
J37		Epreuve au galactose 45 g	58	100	80
J38	Végébaby		27	15	22
J40	"		56	66	58
J41	"		50	100	36

(1) E. T. : Exsanguino-transfusion

J 12 : l'alimentation est interrompue depuis 48 heures ; les facteurs du complexe prothrombique commencent à remonter.

On évoque alors le diagnostic de galactosémie, et on reprend l'alimentation par du Végébaby. La remontée des facteurs se complète et, en huit jours, ils sont à 100 %. Delphine reprend du poids, l'examen clinique est normal.

J 18 et J 19 : au 18ème jour de la vie, elle reçoit par erreur un biberon de lait de femme, soit deux biberons à 24 heures d'intervalle, chacun est vomi en partie, suivi d'un ballonnement abdominal et d'une hypotonie transitoire.

J 19 : 24 heures après le premier biberon, les éléments du complexe prothrombique sont nettement abaissés : facteur II 44 %, facteur V 45 %, facteur VII 40 %.

J 20 : effondrement de ces facteurs : facteur II 31 %, facteur V 6 %, facteur VII 15 %. Aucune galactosurie n'a pu être mise en évidence durant ces deux jours, mais une partie des urines a été perdue. Après le rétablissement d'un régime correct, l'hémostase se normalise en dix jours environ.

J 30 : facteur II, 56 %, facteur V : 100 %, facteur VII : 88 %. L'examen clinique est normal, le foie déborde de 1,5 cm sur la ligne médio-claviculaire.

A l'âge de 5 semaines, alors qu'elle va bien, prend régulièrement du poids (1 750 g), on pratique une épreuve de charge en galactose : 1 g/kg par voie orale ; épreuve bien supportée, biologiquement typique, suivie d'une rechute des éléments du complexe prothrombique : 24 heures après l'épreuve, le facteur II est à 27 %, le facteur V à 15 %, le facteur VII à 22 %. Ils se normalisent en trois ou quatre jours.

L'examen oculaire a toujours été normal.

A l'âge de 7 semaines, Delphine décède en 24 heures d'une colite nécrosante. L'électrophorèse de l'hémoglobine, faite 24 heures avant son décès, met en évidence une hémoglobine anormale, embryonnaire, qui n'est normalement présente que chez le foetus de quelques semaines et chez les trisomiques 13 (3,6), l'hémoglobine Gower. Or, le caryotype de Delphine sera normal. Cette anomalie restera inexpliquée.

Examen anatomique : le foie déborde le rebord costal de 1,5 cm, sa surface est lisse, sa coloration jaunâtre.

Examen histologique : l'architecture du foie est bien conservée, les espaces portes sont un peu épaissis et infiltrés par quelques éléments inflammatoires. Le canal biliaire interlobulaire n'est ni dilaté ni obstrué par de la bile. Les hépatocytes sont peu altérés, mis à part une légère stéatose.

Le dosage enzymatique est fait chez Delphine sur une culture de fibroblastes (Madame F. SCHAPIRA) ; son taux de galactotransférase est nul. Dans la famille de l'enfant, le taux d'enzymes est, exprimé en unités Kalckar de :

- 4 unités, soit 25 % du taux normal chez son père, hétérozygote Duarte et galactosémique, comme le prouve la double mobilité électrophorétique de son enzyme ;

- 16 unités chez son grand-père paternel, soit une activité enzymatique de 50 % : hétérozygote galactosémique ;

- 9,5 unités chez sa mère, soit une activité enzymatique de 50 % : hétérozygote galactosémique.

La figure n° 2 représente l'arbre généalogique galactosémique de Delphine et Elodie.

Observation G 3

Stéphane naît un peu avant terme, pesant 2 560 g. Des antécédents familiaux, on retient, chez les trois premiers enfants, un garçon et une fille nés d'un premier père, et une fille née du même père que Stéphane, une "intolérance" au lait, bien que tous aient été élevés au lait Gallia. Les parents ne sont pas consanguins.

Stéphane, lui, est nourri au SMA. Il refuse bientôt ses biberons, perd du poids. Il est hospitalisé à 10 jours dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Versailles, où l'on constate une suppuration de l'ombilic, à colibacille, un ictère intense (bilirubine 248 mg), un petit débord hépatique.

Le lendemain apparaît un syndrome hémorragique, qui devient rapidement alarmant : hématomes extensifs, spontanés, diffus, saignements aux points de piqûre. Le taux des globules rouges passe en 24 heures de 5 200 000 à 2 800 000/mm3. On évoque, à juste titre, une coagulopathie de consommation : les plaquettes sont à 45 000/mm3, le fibrinogène à 0,20 g/l, le temps de Quick est incalculable, l'incoagulabilité totale. Les produits de dégradation de la fibrine sont à 500 γ/ml.

... / ...

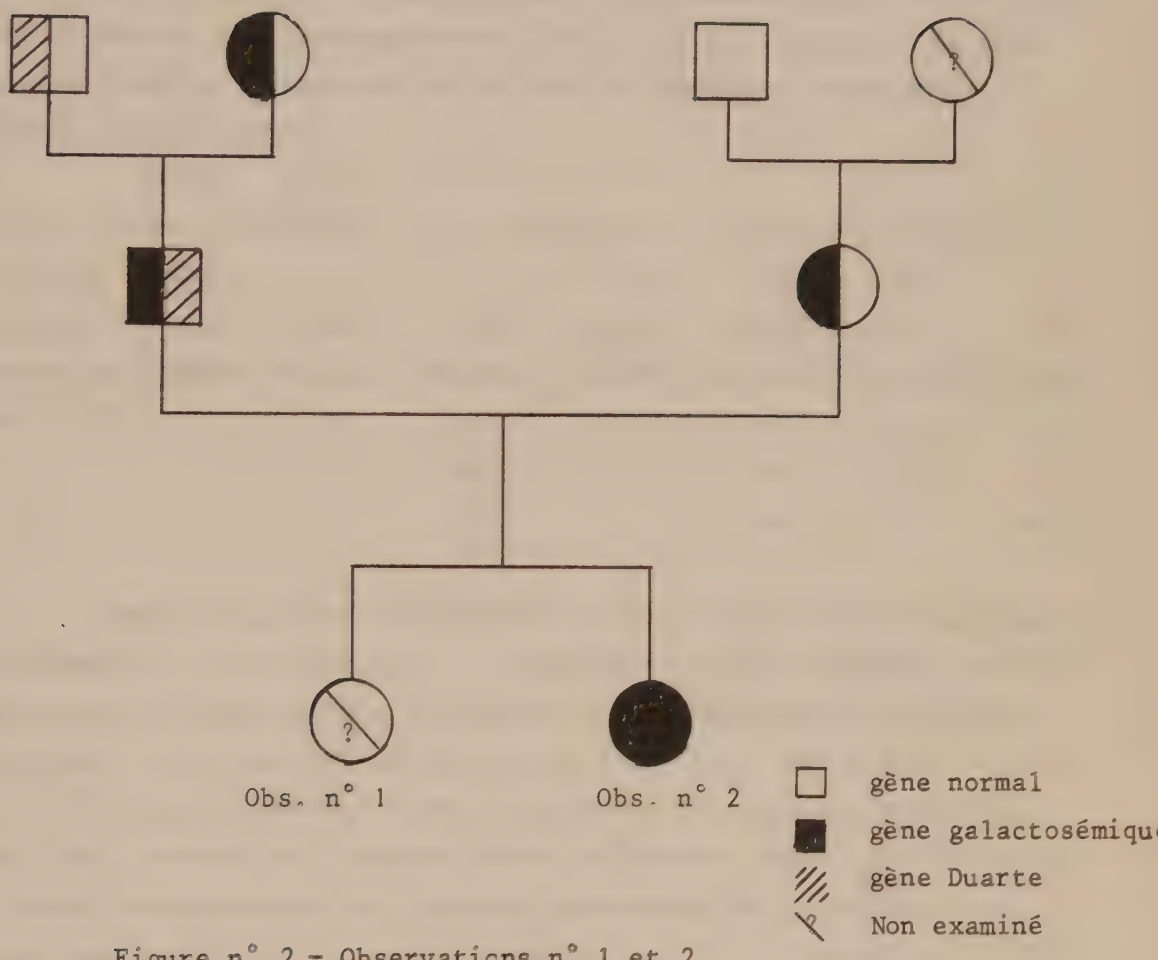


Figure n° 2 - Observations n° 1 et 2
Arbre généalogique

J 13 : une exsanguino-transfusion est donc faite, suivie d'une héparinothérapie durant 8 jours, et de petites transfusions répétées cinq jours successivement, pendant que régressent les hémorragies.

J 13 : 9 heures après l'exsanguino-transfusion, on dose les facteurs du complexe prothrombique : facteur II : 20 % ; facteur V : 34 %, facteurs VII et X : 20 %.

Les jours suivants, l'enfant va mieux, est toujours perfusé. Les produits de dégradation de la fibrine reviennent à un taux normal au décours de l'exsanguino-transfusion et le resteront, de même que le fibrinogène. Plaquettes et facteurs du complexe prothrombique remontent progressivement :

	J 13	J 14	J 15	J 16	J 17	J 18	J 19
P. D. F.(γ)	500			35	35	34	
Fibrine g/l	0,20	1,40	2,20	1,30	1,50	1,90	0,90
Plaquettes/mm3	40000	90 000	90 000	65 000	80 000	40 000	40 000
Facteur II %		20	20	30	45	40	40
V		35	40	50	100	90	75
VII + X		20	20	30	40	35	40

Entre temps ont été évoqués à l'origine de cette coagulopathie de consommation : une infection, diagnostic le plus probable, mais les hémocultures sont négatives ; une hépatite, une hépatopathie d'origine métabolique. L'enfant est donc réalimenté à J 17, au Nutramigen. Dès lors, ictère et hépatomégalie regressent rapidement, le poids augmente. La remontée des facteurs du complexe prothrombique est lente. A J 24, onze jours après la suppression de l'apport alimentaire de galactose, les facteurs sont : facteur II : 35 % ; facteur V : 70 % ; facteurs VII et X : 30 %. A J 38, on tente une épreuve au galactose ; un biberon de 35 g de lait de femme est suivi d'un ballonnement abdominal et d'une réaugmentation de volume du foie, sans syndrome hémorragique clinique et sans rechute des facteurs qui sont, à J 30 à : facteur II : 60 %, facteur V : 100 %, facteurs VII + X : 55 %. L'hémostase s'est donc normalisée 17 jours après le début du régime. Mais l'épreuve est normale et doit donc être répétée avec une dose plus forte.

A l'âge de deux mois, deux épreuves au galactose sont

pratiquées dans le but de confirmer le diagnostic qui n'est encore qu'hypothétique. Cinquante grammes de lait de femme sont donnés par voie orale le premier jour, 100 g le deuxième jour (car la première épreuve est dans les limites de la normale). Aucune hémorragie clinique, aucune perturbation biologique des facteurs du complexe prothrombique.

	J 57	J 58	J 59
Lait de femme per os	50 g	100 g	
Facteur II (%)	55	45	50
Facteur V (%)	100	100	100
Facteurs VII + X (%)	40	60	40.

Par ailleurs, l'examen oculaire est normal. L'étude enzymatique, faite à distance de l'exsanguino-transfusion, met en évidence : chez Stéphane, un taux nul de galacto-transférase ; chez son père, un taux de 9,6 unités ; chez sa mère, un taux de 12 unités, la normale étant de 18 à 26 unités. Les parents sont donc très probablement tous deux hétérozygotes pour le gène galactosémique, Stéphane homozygote galactosémique.

Cette observation a donc la particularité d'associer une galactosémie et une coagulopathie de consommation. Il est difficile de faire la part, dans le déficit des éléments du complexe prothrombique, de l'une et de l'autre.

Observation G 4

Sabine naît à terme, pesant 2 850 g. Premier enfant, aucun antécédent familial, parents non consanguins. Nourrie par sa mère, elle devient anorectique, hypothermique, ictérique au septième jour, puis présente des pauses respiratoires.

A 9 jours, elle est hospitalisée dans le service du professeur MALLET. On constate un ictère intense (bilirubine : 124 mg/l), une hépatomégalie discrète (1 travers de doigt), de consistance normale, l'absence de méliturie et de protéinurie. L'ombilic est suintant. On évoque une infection néo-natale.

Le lendemain apparaissent des hématomes spontanés et provoqués aux points de piqûre. Hémostase : plaquettes : 250 000/mm3 ;

temps de Quick inférieur à 11 %. L'allaitement au lait de femme est repris progressivement ; les jours suivants, elle va mieux mais présente à nouveau des pauses respiratoires. Glycémie et calcémie sont normales. Le 14ème jour, nouveau syndrome hémorragique : ecchymoses et hématomes spontanés. L'abdomen est tendu, l'hépatomégalie dure, avec une circulation collatérale. Hémostase les 14ème et 15ème jour : facteur II : 30 puis 27 % ; facteur V : 1,8 puis 0,5 % ; facteurs VII et X : 52 puis 17 %. Thrombopénie à 38 000 plaquettes/mm3. Fibrinogène : 0,25 g/l.

Le 19ème jour de la vie, après plusieurs poussées hémorragiques, traitées par des transfusions de sang frais et de PPSB, le diagnostic est envisagé, une galactosurie est mise en évidence, et l'enfant est mis au Nutramigen. Dès lors, l'hémostase se normalise : 9 jours après la suppression du galactose de l'alimentation, facteur II : 86 %, facteur V : 100 %, facteurs VII et X : 96 %; fibrinogène : 1,75 g/l; plaquettes : 260 000/mm3. L'examen oculaire est normal. Le dosage enzymatique, fait à distance de toute transfusion, met en évidence un taux nul de galacto-transférase. Le père de Sabine a un taux de 0,140, la mère de 0,208 µmole (normale : 0,318 $\pm$ 0,060 µmole).
Conclusion : déficit des facteurs II, V, VII et X du complexe prothrombique, associé à une thrombopénie et une baisse du fibrinogène. On peut discuter, a posteriori, l'hypothèse de l'association à une coagulation intra-vasculaire disséminée.

Observation G 5

Florence naît 15 jours après terme, pesant 3 150 g. Il n'y a pas d'antécédent familial. Les parents ne sont pas consanguins. Allaitée par sa mère, Florence présente un ictère le deuxième jour, puis une anorexie et des vomissements. Le 10ème jour, elle est hospitalisée dans le service du docteur LEROY.

On découvre un ictère (bilirubine : 75 mg/l, libre), une hépatomégalie dure et une méliturie qui est rapidement identifiée. Le diagnostic de galactosémie est donc évoqué d'emblée. Un tableau septicémique est confirmé par la présente, dans plusieurs hémocultures, de colibacilles. Par ailleurs, Florence présente un syndrome hémorragique spontané : hématémèse, meloena, hématurie macroscopique. Hémostase : temps de Quick : 10 %, facteur II : inférieur à 10 % ; facteur V : 17 %

facteurs VII et X : inférieurs à 10 %. Plaquettes : 110 000/mm3.

Après cinq jours de réalimentation par du Végébaby, l'hémostase est presque normale : temps de Quick : 90 % ; facteur II : 44 % ; facteur V : 100 % ; facteurs VII et X : 53 %. Il existe une hypoalbuminémie à 37 g/l.

L'examen oculaire est normal.

Une biopsie hépatique, à l'âge d'un mois, met en évidence une fibrose portale modérée, avec parfois présence de quelques néo-canaux biliaires, une fibrose intra-lobulaire modeste, une stéatose importante, faite de vacuoles de grande taille.

Le dosage enzymatique est fait quelques jours après une transfusion de 30 ml de sang : taux d'enzyme de 4,42 unités, la normale étant de 8 à 18. Ce dosage n'a pas été renouvelé à distance d'une transfusion.

Observation G 6

Christian naît au terme de 8 mois et demi, pesant 2 500 g. C'est le dixième d'une fratrie dont le 8ème, un garçon, est décédé au 7ème jour de la vie d'une hémorragie ombilicale cataclysmique. Les parents ne sont pas consanguins. Christian, alimenté avec un lait en poudre semi-écrémé, commence à vomir le 7ème jour, et est hospitalisé le 9ème jour dans le service du professeur agrégé BACH, où l'on constate : une hépatomégalie, modérée, de consistance normale ; l'absence d'ictère, de méliturie et de protéinurie. L'enfant est perfusé, l'alimentation interrompue. Le lendemain, on reprend l'alimentation au lait en poudre. Cependant qu'apparaît un hématome du cuir chevelu au niveau d'une perfusion épicrânienne rapidement extensif, l'étude de l'hémostase montre : facteur II : 28 % ; facteur V : 57 % ; facteurs VII et X : 24 %. Fibrinogène : 2,10 g/l. Rapport d'estérification du cholestérol : 0,54. Le diagnostic d'hépatopathie métabolique est alors évoqué, une épreuve au galactose confirme le diagnostic.

Le 18ème jour de la vie, l'enfant est mis au Végélact C. On suit la remontée des éléments du complexe prothrombique le lendemain, et quatre jours après le début du régime sans galactose : facteur II : 30 puis 87 % ; facteur V : 35 puis 100 % ; facteurs VII et X : 58 puis 100 %.

L'examen oculaire est normal.

... / ...

A l'âge de 4 mois sont pratiquées quatre épreuves de charge en galactose, chacune à la dose de 1 g/kg par voie intraveineuse. La dernière épreuve est faite sous perfusion de phosphate isotonique disodique à 35,80 °/₀₀, correspondant finalement à 15 mM de phosphates. Deux études de l'hémostase sont faites à onze jours d'intervalle, avant et après la série d'épreuves de charge. La deuxième étude est faite alors que sont apparus des hématomes aux points de piqûre. Le facteur II passe de 60 à 50 %, le facteur V de 67 à 66 %, le facteur VII et X de 56 à 50 %. Il est difficile d'apprécier la signification d'une baisse aussi faible.

Enfin, un dosage enzymatique est pratiqué par Madame SCHAPIRA, six semaines après une transfusion de 125 ml de sang : le taux de galacto-transférase est de 2,3 unités Kalckar, la normale étant de 4 à 7 unités par gramme d'hémoglobine.

Cette observation a été publiée (2).

Observation G 7

Jean-Gabriel naît à terme, pesant 3 650 g. Les parents, libanais, sont consanguins. La mère et sa soeur, tante de l'enfant, ont un dégoût pour le lait. L'enfant est nourri au Lémiel ; il vomit un peu, mais à l'âge de 15 jours, le rétablissement d'une juste dilution fait disparaître les vomissements, et c'est pour un oedème du visage qu'il est hospitalisé dans le service du docteur LAJOUANINE, au 27ème jour.

Le foie est gros, dur, douloureux, avec une circulation collatérale. Il n'y a pas d'ictère. L'oedème se généralise en 24 heures, aisément expliqué par une hypoalbuminémie à 23 g/l. Il n'y a pas de syndrome hémorragique clinique, mais on découvre un céphalhématome radiologiquement en voie de calcification, et des perturbations du complexe prothrombique : facteur II : 20 % ; facteur V : 35 % ; facteurs VII et X : 35 % ; plaquettes : 125 000/mm3. Le bilan hépatique est par ailleurs normal. Le rapport d'estérification du cholestérol est de 0,70.

Le 30ème jour de la vie, on évoque le diagnostic, on identifie une galactosurie. L'enfant est dès lors alimenté par un régime associant hyperprotidine et Nutramigen, puis AL 110. On suit la remontée du test d'Owren (qui explore les facteurs dépendants de

... / ...

la vitamine K) : 50 et 100 %, 24 et 48 heures après le début du régime. Le dosage enzymatique donne un taux de 1,5 unité, le témoin étant à 14,3.

Biopsie hépatique : discrète stéatose à volumineuses vésicules et nombreux aspects aciniformes. Sclérose discrète au niveau des espaces portes (Galactosémie vraisemblable).

Observation G 8

Michel naît à terme, pesant 4 230 g. Deuxième enfant. Aucun antécédent familial. Parents non consanguins. Alimenté au lait SMA, il refuse bientôt ses biberons ; le 8ème jour apparaît un ictère ; l'enfant est alors hospitalisé dans le service du professeur MICHON. Son foie est un peu gros. Il n'y a pas de méliturie (au clinistix), pas de protéinurie. L'ictère est intense (bilirubine : 164 mg/1).

Le 9ème jour de la vie, Michel présente des hématomes extensifs aux points de piqûre, entraînant une déglobulisation importante.

Etude de l'hémostase : temps de Quick inférieur à 10 % ; facteur II : inférieur à 10 % ; facteur V : inférieur à 10 % ; plaquettes : 100 000/mm3 ; fibrinogène : 1,30 g/1.

Les protides totaux sont à 39 g/1.

Il reçoit alors du PPSB, sans modification de l'état clinique, et de la vitamine K. Le lendemain (J 10) une nouvelle étude de l'hémostase donne les résultats suivants : temps de Quick : inférieur à 10 %, facteur II : 28 % ; facteur V : inférieur à 10 %, facteurs VII et X : 20 %. Plaquettes : 80 000/mm3 ; fibrinogène indosable. Test à l'éthanol négatif.

L'alimentation est alors arrêtée, et une première exsanguino-transfusion est faite, au cours de laquelle le diagnostic de galactosémie est évoqué, et le prélèvement fait en vue du dosage enzymatique.

Environ cinq heures après la première exsanguino-transfusion: temps de Quick : 39 % ; facteur II : 43 %, facteur V : 30 % ; facteurs VII et X : 32 % ; fibrinogène : 1,70 g/1 ; les plaquettes ne sont pas numérées. Une deuxième exsanguino-transfusion est alors pratiquée. Dix-huit heures environ après la deuxième exsanguino-transfusion : temps de Quick : 29 %, facteur II : 36 %, facteur V : 31 % ; facteurs VII et X : 23 % ; plaquettes : 100 000/mm3 ; fibrinogène : 1,60 g/1. Facteur VIII:

100 %, facteur IX : 60 %; facteur XIII normal.

Au décours de la deuxième exsanguino-transfusion, l'état clinique est meilleur, et l'enfant est réalimenté au Galactomin. Le syndrome hémorragique ne réapparaît pas. L'hépatomégalie regresse. L'examen oculaire est normal.

L'hémostase se normalise en quelques jours :

	2ème jour après E. T. + régime	4ème jour	21ème jour
Temps de Quick (%)	29	60	100
Facteur II (%)	20	40	67
Facteur V (%)	40	95	100
Facteurs VII + X (%)	22	52	56
Plaquettes/mm3	60 000	100 000	320 000
Fibrinogène g/l	1,60	2,30	3,50
Facteur VIII (%)	100		
Facteur IX (%)	75		

Résultat du dosage enzymatique : 1,4 u. i.

INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE : *Observations F 1 à F 8*

Ces huit cas ont été observés dans le service du professeur ALAGILLE, à l'hôpital de Bicêtre.

Observation F 1

Antonio, portugais, naît à terme, pesant 4 480 g. Il n'y a pas d'antécédent familial, pas de consanguinité.

Alimenté au Lémiel resucré au saccharose durant les trois premières semaines de la vie, il vomit fréquemment et ne prend pas de poids.

A 23 jours, il est hospitalisé dans un état très grave, évocateur d'une septicémie. On note une hépatomégalie, et un syndrome hémorragique provoqué : volumineux hématome au niveau d'une ponction veineuse fémorale.

Hémostase : plaquettes : 50 000/mm3 ; facteur II : 13 % facteur V : 24 % ; facteurs VII et X : 8 % ; fibrine : 0,10 g/l. Globules blancs : 26 800/mm3, dont 71 % de polynucléaires neutrophiles.

... / ...

Les produits de dégradation de la fibrine ne sont pas dosés. La protidémie est basse : 42 g/l. Il n'y a pas d'hypoglycémie.

Diagnostic provisoire : septicémie avec coagulopathie de consommation. Traitement : antibiothérapie et héparinothérapie durant 36 heures.

Amélioration partielle les jours suivants : le 27ème jour de la vie, persiste le syndrome hémorragique provoqué aux points de piqûre. Hémostase : plaquettes : 90 000%mm3 ; fibrinogène : 0,70 g/l ; test à l'éthanol négatif ; facteur II : 20 % , facteur V : 60 % ; facteurs VII et X : 60 %. A ce jour, l'enfant n'a reçu aucune alimentation depuis quatre jours.

Après vérification du taux de galactotransférase, on le réalimente au lait SMA, sans saccharose. Dès lors, amélioration rapide clinique et biologique : le 29ème jour, plaquettes : 70 000/mm3 ; fibrine : inférieure à 1 g/l ; facteur II : 33 % ; facteur V : 100 % ; facteurs VII et X : 55 %.

Le 34ème jour, soit 11 jours après la suppression du fructose de l'alimentation, plaquettes : 105 000/mm3 ; tous les facteurs du complexe prothrombique sont à 100 % et le resteront. L'épreuve au fructose confirme le diagnostic, de même que les dosages enzymatiques : Fructose-1.6-diphosphate aldolase : 0,86 U. I. (normale 6 à 12) ; Fructose-1-phosphate aldolase : 0,16 u. I. (normale 6 à 12) Rapport F.-1,6-diP./ F-1-P : 5,2.

L'histologie hépatique est normale.

Conclusion : association probable à la fructosémie d'une coagulopathie de consommation.

Observation F 2

Olivier naît à terme, pesant 2 700 G. Les parents sont consanguins. C'est le septième enfant de la fratrie. Le troisième enfant, un garçon, est décédé à l'âge de trois semaines dans un tableau d'ictère et d'hémorragies digestives.

Olivier est alimenté par de l'Alété, puis du Guigoz.

Un ictère apparaît à la 48ème heure. Il boit mal ses biberons, perd du poids, et est hospitalisé à 18 jours à Angers, où l'on note un ictère (bilirubine 98 mg/l), une hépatomégalie dure, des vomissements intermittents. Saignements faciles aux points de piqûre.

... / ...

Des oedèmes des membres inférieurs sont apparus le 25ème jour, alors que l'ictère régresse. Hypoprotidémie : 36,5 g/l, hypoalbuminémie : 23 g/l. Méliturie intermittente, portant sur : fructose, glucose, galactose.

L'enfant est transféré dans le service du professeur ALAGILLE à six semaines. Le diagnostic de cirrhose métabolique est évoqué, le lait Guigoz remplacé par du lait de femme. L'étude de l'hémostase n'a pu être faite avant le changement de régime. Elle ne sera possible que cinq jours après la suppression du fructose de l'alimentation : facteur II : 70 % ; facteur V : 100 % ; facteurs VII et X : 100 %. Le facteur II est à 100 % six jours plus tard.

L'épreuve de charge en fructose confirme le diagnostic, puis les dosages enzymatiques :

- dans le foie : F-1,6-P : 1,8 ;
  F-1-P : 0,36 (normale 6-15) ;
  F-1,6-P/F-1-P = 5 ;
- dans le sérum : aldolase F-1,6-P : 9 (normale 13)
  F-1-P : 1,6 (normale 3,3).

Biopsie hépatique : sclérose intra-lobulaire avec double surcharge pigmentaire : biliaire minime, ferrique importante.

Ultérieurement, à l'âge de 4 ans, a été faite une étude des éléments du complexe prothrombique au cours d'une épreuve de charge en fructose (1 g/kg de fructose en perfusion intra-veineuse), mettant en évidence une baisse du facteur V (58 %), maxima à la 24ème heure (tableau VI).

Conclusion : syndrome hémorragique provoqué, discret. Pas de dosage des facteurs du complexe prothrombique durant l'apport de fructose. Etude tardive de l'effet de l'apport intra-veineus de 1 g/kg de fructose sur la synthèse de ces facteurs: baisse à 58 % du facteur V à la 24ème heure.

Observation F 3

Pascal, premier enfant,naît à terme, pesant 3 240 g. Aucun antécédent familial. Les parents ne sont pas consanguins. Il est alimenté au lait Guigoz. Vomissements et subictère débutent le 3ème jour. Il est hospitalisé à 26 jours à l'hôpital du Mans, où l'on note une hépatomégalie dure, des oedèmes, une

... / ...

tendance hémorragique. Diagnostic évoqué : hépatite cirrhogène.

A six semaines, l'enfant est hospitalisé dans le service du professeur ALAGILLE. Subictère, bilirubine à 55 mg. Hépatomégalie débordant de deux travers de doigt, dure. Une ascite se développe quelques jours plus tard. Protides totaux : 59 g/1 ; rapport d'estérification du cholestérol : 0,25.

L'étude de l'hémostase met en évidence un déficit des facteurs du complexe prothrombique : facteur II : 31"5/14"5 ; facteur V : 35"5/23"5 ; facteurs VII et X : 43"/20"5. La numération des plaquettes et le dosage de la fibrine sont normaux.

Le diagnostic étant confirmé par l'épreuve de charge en fructose, on remplace le Gallia par du lait de femme, alors que l'enfant est âgé de 8 semaines. Les facteurs du complexe prothrombique se normalisent en 8 jours : facteur II : 16"/13" ; facteur V : 22"/22" ; facteurs VII et X : 22"/18".

Biopsie hépatique : sclérose à évolution annulaire, rétention biliaire intra-lobulaire.

Aldolase : F-1,6-P : 1,4 ;
F-1-P : 0

A 1'âge de 4 mois, étude des facteurs du complexe prothrombique avant et 24 heures après une épreuve au fructose.

	avant	24 heures après
Facteur II	16"5/15"5	22"/18"
facteur V	22"/24"5	28"5/14"5
Facteurs VII + X	31"/20"5	28"/24".

A 1'âge de 4 ans et 9 mois, étude des facteurs II, V, VII et X sous perfusion de fructose : inhibition transitoire de la synthèse hépatique, baisse des facteurs V et VII+X maxima à la 12ème et la 24ème heure.

Conclusion : syndrome hémorragique provoqué, discret, perturbations biologiques typiques, réparation en 8 jours après arrêt de l'apport en fructose. A 4 mois, et plus tard à 4 ans, on met à nouveau en évidence l'inhibition transitoire de la synthèse hépatique par le fructose.

Observation F 4

Franck est le 3ème enfant de parents non consanguins.

... / ...

Il est né à terme, pesant 3 700 g. Dans les antécédents familiaux, on note 7 décès en bas âge sur les 15 enfants qui composent la fratrie de la grand'mère maternelle.

Il vomit l'eau sucrée dès le premier jour, puis le Gallia demi-écrémé, le Lémiel, le Galliazyme. Les vomissements sont de plus en plus importants. Un ictère discret apparaît le troisième jour, disparaît en quelques jours.

Le 9ème jour, la chute du cordon provoque une hémorragie importante. L'enfant est hospitalisé à Saint-Quentin dans un état grave de collapsus, de deshydratation et d'hémorragie. Globules rouges : 5 000 000 ; plaquettes : 105 000/mm3 ; fibrinogène indisable, quasi nul. L'hémorragie s'arrête sous rehydratation, plasma et apport de fibrinogène. A l'âge de 13 jours, l'enfant est transféré dans le service du professeur ALAGILLE, avec le diagnostic d'afibrinogénémie avec vomissements. On note un foie de consistance normale, débordant de deux travers de doigt, l'absence d'ictère, un syndrome hémorragique provoqué : hématomes aux points de piqûre, et spontané : hémorragie sous conjonctivale.

Hémostase : plaquettes : 270 000/mm3 ; fibrinogène : 2 g/l ; il sera à 1 g 7 jours plus tard. Temps de Quick : 50 % ; facteur II : 38 % ; facteur V : 60 % ; facteurs VII et X : 50 %. Protidémie : 63 g/l ; albuminémie : 35 g/l ; rapport d'estérification du cholestérol : 0,47 ; cholestérol total : 0,95 g/l. Glycémie : 0,65. Traces d'albuminurie, pas de méliturie. Bilirubine : 19 mg/l. Tests inflammatoires discrètement positifs. Dans l'hypothèse d'une hépatite, l'enfant est laissé durant trois semaines encore au lait Gallia. Il boit mal, rejette fréquemment, ne prend pas de poids.

A 3 semaines, Franck reçoit 10 mg de vitamine K 1, par voie intra-musculaire, et la ponction-biopsie hépatique est faite sous PPSB. Après vitamine K1 : temps de Quick : 56 % ; facteur II : 43 % ; facteur V : 60 % ; facteurs VII + X : 38 %.

A 1'âge de 5 semaines, 3 semaines après la première étude de l'hémostase : temps de Quick : 24 % ; facteur II : 30 % ; facteur V : 9,9 % ; facteurs VII + X : 45 %. Fibrinogène : 1,2 g/l.

Devant l'effondrement du facteur V, on suspecte une hépatopathie métabolique. Le fructose est alors supprimé. En quatre jours, tous les facteurs sont à 100 %.

Biopsie hépatique : stéatose modérée, fibrose intra-lobulaire

... / ...

disséquante.

Aldolases hépatiques : F-1,6-P : 0,09
F-1-P : 0,006
F-1,6-P/F-1-P : 15.

Observation F 5

Laurence, troisième enfant, naît à terme, pesant 3010 g. Aucun antécédent familial. Allaitement maternel : tout se passe bien jusqu'au sevrage progressif, à l'âge de 1 mois, remplacé par du Pélargon puis du Lémiel. Tous les biberons sont suivis de vomissements. A six semaines, elle est hospitalisée durant quelques jours pour vomissements. L'examen clinique est normal ; il se trouve qu'elle ne vomit pas durant l'hospitalisation, et elle sort avec le diagnostic de vomissements par suralimentation. Puis les vomissements reprennent.

On note, à l'âge de 2 mois, un foie dur, débordant de un travers de doigt, et un subictère. Il existe une stagnation pondérale. Point particulier : une anémie hémolytique (2 300 000 globules rouges, 25 % de réticulocytes).

Survient une septicémie à colibacilles, qui retardera les investigations. Cependant, on note l'absence de méliturie, absence qui se confirmera par la suite (sauf à deux reprises)?

Bilan hépatique : anomalies du complexe prothrombique : facteur II : 22 % ; facteur V : 58 % ; facteurs VII et X : 34 %. Après quatre jours de perfusion et d'arrêt de toute alimentation, le facteur II est à 27 %, le facteur V à 55 %, les facteurs VII et X à 42 %. On réintroduit alors de l'Eledon (sans saccharose). Onze jours après la suppression de fructose : facteur II : 55 % ; facteur V : 100 % ; facteurs VII et X : 68 %.

La biopsie hépatique montre une stéatose et une fibrose non inflammatoire, évoquant un "foie métabolique".

Le diagnostic est confirmé par une épreuve de charge en fructose, soit finalement à l'âge de 2 mois et demi.

A 4 mois, l'étude des facteurs du complexe prothrombique sous perfusion de fructose, met en évidence la baisse du facteur V à 73 %, maxima à la 7ème heure, et des facteurs II et VII + X à 79 et 77 %, maxima à la 24ème heure.

... / ...

Observation F 6

Carole, deuxième enfant, est née à terme, pesant 2 680 g. Aucun antécédent familial. Vomissements importants depuis la naissance, motivant plusieurs essais diététiques : Guigoz demi-écrémé, Gloria resucré au saccharose, puis carotte.

Elle est hospitalisée à 12 jours à Bayeux, rehydratée, progressivement réalimentée au Galliazyme. Les vomissements persistent. A un mois apparaît un syndrome hémorragique : hémorragie digestive, hématomes aux points de piqûre : deux transfusions sont faites à huit jours d'intervalle.

Quarantième jour : oedème généralisé et ascite ; hypoprotidémie à 39 g/l.

L'enfant est transféré dans le service du professeur ROYER, où la constatation d'un complexe prothrombique effondré fait évoquer une insuffisance cellulaire hépatique et transférer Carole dans le service du professeur ALAGILLE. On note un syndrome oedémateux généralisé avec ascite, un foie ferme débordant d'un travers de doigt, un ictère modéré (bilirubine : 75 mg/l), une tendance hémorragique : hématomes aux points de piqûre. La glycémie est normale. Insuffisance hépatocellulaire : cholestérol : 1,45 g/l ; rapport d'estérification : 0,25 ; hypoprotidémie : 53 g/l ; albuminémie : 33 g/l. Bilirubine : 75 mg/l dont 55 mg de bilirubine libre.

Hémostase : temps de Quick : 14 % ; facteur II : 10 % ; facteur V : 10 % ; facteurs VII + X : 10 %. Plaquettes : 140 000/mm3. Fibrinogène : 0;80 g/l.

Une exsanguino-transfusion est alors pratiquée, au décours de laquelle l'enfant sera realimentée par du Végébaby, puis du lait de femme après élimination d'une galactosémie (par dosage enzymatique).

L'état général ne s'améliore que très lentement, de même que les autres signes d'insuffisance cellulaire hépatique :

Après	5 jours de régime	8 jours	3 semaines	5 semaines
T. de Quick %	37	48	75	
F. II (%)	23	24	57	73
F. V %	29	60	100	100
F.VII+X %	36	33	65	100
E/T		0,25	4 sem. 0,59	
Protidémie (g)	47	46	54	
Albumine %		60	69	

Au cours de cette période d'amélioration très lente, l'enfant a reçu de très faibles quantités de fructose sous forme médicamenteuse.

Le diagnostic est affirmé par les épreuves de charge en fructose, typiques, et le dosage des aldolases hépatiques

F-1,6-diP. : 1,2 (normale : 5 à 10)

F-1-P : 0,36 (normale : 5 à 10).

F-1,6-diP/F-1-P : 3,3 (normale : 1,1 à 1,2).

Ponction biopsie du foie : n'évoque pas une intolérance héréditaire au fructose : il existe une discrète fibrose intra-lobulaire; les hépatocytes sont apparemment normaux, non stéatosiques.

Carole a posé un second problème : une suspicion d'intolérance aux protéines du soja, sous forme de Végébaby. Celui-ci a dû être remplacé par du lait de femme après un essai de 15 jours de Végébaby au cours duquel l'enfant présentait des vomissements et une diarrhée importante, qui ont totalement disparu sous lait de femme. Secondairement, les troubles digestifs n'ont pas réapparu à la réintroduction du lait de vache sans saccharose, Galliazyme puis Nan. A deux reprises, une tentative de réintroduction de 30 ml de Végébaby dans un seul biberon, a immédiatement fait réapparaître des troubles digestifs importants, sous forme de vomissements et de diarrhée. Cependant, à l'âge de 6 mois, l'administration de 2 g de protéines de soja pures n'a provoqué aucun trouble digestif. Les études biochimiques pratiquées sur le Végébaby ont confirmé l'absence de fructose dans la préparation. On n'a donc aucune explication pour interpréter cette intolérance au Végébaby.

Observation F 7

Pascale, troisième enfant, est née à terme, pesant 3 150 g. Aucun antécédent familial, pas de consanguinité.

L'enfant est alimentée par sa mère jusqu'à trois semaines. Dès le sevrage par le Galliazyme puis le Lémiel, surviennent des vomissements et une anorexie, et l'enfant est hospitalisée à Pontoise, dans un état gravissime, à l'âge d'un mois : collapsus, subictère, hépatomégalie débordant de 3 cm. Pendant la réanimation apparaissent des hématémèses, et l'enfant est transféré en réanimation à l'hôpital Bretonneau, où l'on constate outre une hyperbilirubinémie à 92 mg/l, un effondrement des facteurs du complexe prothrombique, tous inférieurs à 10 %. Plaquettes : 105 000/mm3 ; fibrinogène : 0,60 g/l ; produits de dégradation de la

... / ...

fibrine : normaux. On pratique alors une première exsanguino-transfusion, au décours de laquelle l'état de l'enfant s'améliore, mais les facteurs de l'hémostase restent effondrés : 48 heures après la première exsanguino-transfusion, facteur II : 14 % ; facteur V : 14 % ; facteurs VII + X : 24 %. Fibrinogène : 1,50 g/l. On pratique alors une deuxième exsanguino-transfusion. L'enfant sera réalimenté au lait de femme, et le complexe prothrombique se normalise progressivement. On passe au Végébaby 7 jours après la deuxième exsanguino-transfusion.

	7 j. après 2ème E. T.	15 j. après régime	1 mois après.
T. de Quick %	62	62	77
F. II %	23	50	52
F. V %	58	44	60 -
F. VII+X %	66	46	52
Fibrinogène g/l		2,4	
Protides g/l		54	
Albumine %		60	
Cholestérol g/l		1,20	
E/T			0,63.

Il faut noter quelques rejets qui ont suivi la réintroduction du Végébaby.

Une ponction biopsie permet d'étudier l'histologie hépatique : aspect compatible avec une intolérance au fructose : fibrose portale modérée, non inflammatoire, mais surtout fibrose intra-lobulaire importante, disséquante, isolant des groupes cellulaires d'hépatocytes qui présentent presque tous les signes de souffrance, et qui sont l'objet d'une stéatose diffuse d'importance modérée.

Le dosage des aldolases hépatiques confirme le diagnostic :

F-1.6-diP : 0,40 ;	F-1-P : 0,028 ;	F-1.6-diP/F-1-P : 14,3	
Rat témoin 1,09	0,37	2,9.	

Observation F 8

Hélène est née à terme, pesant 3 450 g. Parmi les antécédents familiaux, on note qu'un arrière grand-oncle a un dégoût marqué pour le sucre. Les parents ne sont pas consanguins.

Elle est alimentée par un lait saccharosé. Le sixième jour de la vie, syndrome hémorragique : hématomes spontanés à la face antérieure des deux membres inférieurs, qui persistent malgré vitamine K1 et PPSB.

... / ...

et entraînent en 48 heures une déglobulisation de 4 800 000 à 3 500 000 globules rouges/mm3. Plaquettes : 110 000/mm3. Taux de prothrombine effondré : 12 %. L'enfant est transféré dans le service du professeur Jean BERNARD, où l'on note des vomissements fréquents et abondants, un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux avec volumineux hématomes cutanés, des hémorragies conjonctivales bilatérales et une hématurie macroscopique. Le foie déborde de 2 cm. On palpe le pôle inférieur de la rate. Anémie : 3 200 000 globules rouges. Acanthocytose.

Un ictère apparaît le 15ème jour de la vie, ainsi qu'une protéinurie et une méliturie. L'hypothèse est faite d'une maladie métabolique, et l'enfant est transféré dans le service du professeur ALAGILLE, à l'âge de 24 jours. Le foie déborde de 6 cm sur la ligne mamelonnaire. La rate est perçue. L'ictère est généralisé. Il y a des hémorragies cutanées.

Sur le plan biologique :

	H. Saint-Louis	H. Bicêtre	
	Régime normal	Végélact B	
Age	3 semaines	4 semaines 48 h ap. régime	6 sem. 1/2 3 sem. ap.régime
Plaquettes/mm3	90 000		
Facteur II %	34	73	100
facteur V %	34	66	65
Facteur VII+X %	47	86	>100
Fibrinogène g/l	1,75		
Bilirubine mg/l	90	64	3
Protides g/l		50	
Albumine g/l		32	44

Dès la mise au régime sans fructose, les vomissements disparaissent ; un état infectieux est responsable d'une stagnation pondérale et d'une prolongation du mauvais état général. Le complexe prothrombique ne se normalise qu'après 3 semaines de régime.

La biopsie hépatique, sur un petit fragment, montre un seul espace porte, une stéatose modeste faite surtout de très grosses vacuoles, peut être une fibrose annulaire.

A l'âge de 3 mois, elle subit pendant une épreuve au fructose une étude du complexe prothrombique : légère baisse du

... / ...

facteur V à la 12ème heure.

Dosage des aldolases hépatiques :

- F-1.6-diP : 0,071 (normale : 0,350)
- F-1-P : 0,002 (normale : 0,350 unité)
- F-1.6-diP/F-1-P : 35.

Conclusion : syndrome hémorragique précoce, cliniquement inaugural et important, biologiquement modéré, pur. Normalisation en trois semaines après mise au régime sans fructose.

Cette observation a été publiée (35).

C O M M E N T A I R E S

CARACTERES CLINIQUES DU SYNDROME HEMORRAGIQUE

GALACTOSEMIE

Sexe

La répartition est égale dans les deux sexes : 4 garçons et 4 filles.

Date d'apparition

Le syndrome hémorragique survient :

- au 4ème jour de la vie chez les jumelles prématurées, nées au terme de 29 semaines ;
- entre le 8ème et le 11ème jour chez les enfants nés à terme ou près du terme.

Intensité

Dans un cas (observation G 2), les troubles de l'hémostase sont intenses mais encore purement biologiques ; ils motivent une exsanguino-transfusion.

Dans trois cas (observations G 4, 6, 7), le syndrome hémorragique est modéré.

Dans quatre cas (observations G 1, 3, 5, 8), le syndrome hémorragique est l'élément clinique dominant. Dans l'un de ces cas, l'enfant décède en quelques heures ; dans deux cas, plusieurs exsanguino-transfusions seront nécessaires.

Localisation

Dans ces sept cas, existent des hématomes extensifs provoqués par les ponctions veineuses. Dans 4 cas, s'y associaient des hémorragies spontanées : hématémèses, melaenas, hémorragie ombilicale, céphalhématome, hémorragie méningée et du tractus génital (à l'autopsie).

... / ...

Signes associés

Ces hémorragies ne sont pas isolées, mais surviennent chez des enfants déjà hospitalisés pour les motifs suivants :

- 8 cas : une anorexie avec parfois vomissements ;
- 4 cas : un ictère habituellement précoce s'accentuant progressivement.
- 1 oedème généralisé par hypoprotidémie ;
- 3 cas, des pauses respiratoires survenant environ une heure après la prise des biberons, sans hypoglycémie dans les deux observations où la glycémie a été vérifiée ;
- l'hépatomégalie n'est notée que dans trois cas.

L'examen oculaire est toujours normal.

Parmi les antécédents familiaux

on relève un dégoût pour le lait, chez deux mères (observations G 1, 2, 6 ; une intolérance au "lait" chez les trois frères et soeurs de l'observation G 7 ; un décès par hémorragie ombilicale cataclysmique au 8ème jour chez un frère (observation G 5).

INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

Sexe

La répartition est égale dans les deux sexes : 4 garçons et 4 filles.

Date d'apparition

Dans les six observations où l'enfant est sevré dès la naissance, les troubles de l'hémostase apparaissent entre le 6ème et le 30ème jour de la vie (moyenne 18 jours).

Dans les deux cas sevrés secondairement, l'un à 3 semaines, l'autre à 1 mois, le délai entre le sevrage et les troubles de l'hémostase est de 12 et 15 jours (observations F 5 et 7).

Il est difficile d'établir une corrélation entre ce délai et la quantité de fructose contenu dans l'alimentation, d'autant que tous les enfants ayant présenté des troubles digestifs (anorexie, vomissements) le régime a été modifié plusieurs fois avant l'hospitalisation et les biberons fréquemment resucrés par la mère.

Le tableau II détaille le régime, la quantité de fructose apporté par l'alimentation et la date d'apparition du syndrome hémorragique.

... / ...

TABLEAU II

os. n°	Régime	g fructose/ 100 g lait	date sevrage	date des premiers troubles de l'hémostase	Délai entre sevrage et syndrome hémorragique
1	Lémiel resucré	?	naissance	23 jours	23 jours
2	Alété Guigoz	0,4 2,7	naissance	18 jours	18 jours
3	Guigoz	2,7	naissance	26 jours	26 jours
4	Gallia 1/2 écrémé Lémiel Galliazyme	2,6 2,6	naissance	9 jours	9 jours
5	Lait de femme Pélargon Lémiel	 1,0 	1 mois	6 semaines	15 jours
6	Guigoz 1/2 écrémé Gloria resucré Galliazyme	 2,7 ? 2,6	naissance	1 mois	1 mois
7	Lait de femme Galliazyme Lémiel	 2,6 ?	3 semaines	4 semaines 1/2	12 jours
8	?	?	naissance	6 jours	6 jours

Intensité du syndrome hémorragique

Dans trois cas, il s'agit d'un syndrome hémorragique grave :
- inaugural dans un cas (observation F 8) ;
- une seule exsanguino-transfusion sera nécessaire (observation F 7).

Dans cinq cas, le syndrome hémorragique survient dans un tableau de troubles digestifs graves.

Localisation

On observe des hématomes cutanés spontanée et/ou provoqués dans 7 cas sur 8, deux hémorragies digestives, une hématurie, une hémorragie ombilicale.

Signes associés

En dehors de l'observation F 8, où le syndrome hémorragique est strictement inaugural, tous les autres cas sont marqués par des troubles digestifs importants, ayant déjà motivé l'hospitalisation (vomissements répétés, stagnation pondérale, deshydratation) plus précoces.

Un ictère est présent dans 4 cas sur 8.

Une hépatomégalie dans 5 cas.

Un enfant présentait des oedèmes.

Dans aucun cas n'a été notée d'hypoglycémie.

Parmi les antécédents familiaux, on note :

- un enfant décédé à l'âge de 3 semaines dans un tableau d'hémorragie digestive et d'ictère ;
- dans la fratrie d'une grand'mère maternelle, le décès de 7 enfants en bas âge.

COMPARAISON ENTRE LE SYNDROME HEMORRAGIQUE DE LA GALACTOSEMIE ET DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

Compte tenu de la date de sevrage, le délai moyen d'apparition des troubles de l'hémostase est nettement plus court dans la galactosémie : de 4 à 12 jours, avec une moyenne de 8 jours, que dans l'intolérance héréditaire au fructose : de 6 à 30 jours, avec une moyenne de 17 jours (tableau II).

Le syndrome hémorragique est plus intense dans la galactosémie, et surtout plus souvent inaugural ou précédé de troubles peu spécifiques et non alarmants.

Dans quatre observations sur huit galactosémies, une exsanguino-transfusion a dû être faite ou prévue (observation G 1, décès

... / ...

avant l'exsanguino-transfusion).

Dans l'intolérance héréditaire au fructose, une seule exsanguino-transfusion a été nécessaire. Deux raisons : le syndrome hémorragique moins menaçant ; il surtient chez des enfants dont les antécédents digestifs ont déjà permis d'évoquer le diagnostic et d'attendre l'amélioration spontanée.

LES TROUBLES BIOLOGIQUES DE L'HEMOSTASE

Ils reflètent une insuffisance cellulaire hépatique. Les troubles biologiques étant proches de ceux que l'on observe dans la coagulation intra-vasculaire disséminée, c'est sous l'angle du diagnostic différentiel que nous envisagerons :

1° Le déficit des facteurs du complexe prothrombique, dans les observations où le syndrome hémorragique est considéré comme pur. Les critères de pureté étant : un taux de plaquettes supérieur à 100 000/mm3 et un taux de fibrine supérieur à 1,25 g/l, ces deux nombres étant couramment adoptés pour délimiter le syndrome biologique de coagulopathie de consommation.

2° Les observations où le syndrome hémorragique n'est pas pur, lorsqu'au déficit des facteurs du complexe prothrombique s'ajoute un abaissement ou un effondrement des plaquettes et du fibrinogène.

Rappelons que les valeurs normales des facteurs de la coagulation sont, chez le prématuré et le nouveau-né, différentes de celles du grand enfant et de l'adulte. Ceci pour diverses raisons : le remaniement de la circulation portale intra-hépatique, l'immaturité hépatique, la nécessité d'adaptation aux conditions extra-utérines lors de la naissance.

Le tableau III donne différents taux physiologiques chez les enfants et les prématurés. Les auteurs (1, 10) s'accordent sur les points suivants :

1° Les facteurs II, VII et X du complexe prothrombique passent :

a) chez le nouveau-né à terme, par une valeur minimale vers le deuxième ou le troisième jour de la vie, pour revenir à des taux normaux vers le huitième ou le dixième jour.

b) Chez les prématurés, cette chute est plus intense,

TABLEAU III

Evolution de certains facteurs de la coagulation

au cours des 8 premiers jours de la vie

	II (%)	V (%)	VII + X (%)	Fibrinogène (g/l)
Prématuré (cordon)	25	67	37	2,3
1er jour	20	70	20	2,7
3ème jour	18	60	18	3,2
5ème jour	30	70	25	3,4
8ème jour	60	80	50	3,6

jusqu'à 20 % de la valeur normale, et peut se prolonger plusieurs semaines.

2° Le facteur V, par contre, reste voisin de la normale, toujours supérieur à 60 ou 70 %, même chez le prématuré.

3° Le fibrinogène est un peu plus bas que chez le grand enfant et l'adulte, les valeurs s'échelonnant entre 1,80 et 4 g.

4° Le taux des plaquettes est de 100 000 à 300 000/mm3.

RESULTATS

1° La galactosémie

Le tableau IV rapporte les principaux éléments de l'hémostase observés dans nos huit cas.

Les facteurs II, VII et X sont abaissés de façon importante, à un taux inférieur à 20 % dans 5 observations sur 7. Ces taux sont comparables à ceux d'une hypoprothrombinémie physiologique ou d'un déficit en vitamine K, mais dans l'appréciation de ces valeurs, doit entrer en ligne de compte l'âge de l'enfant, ici le 8ème jour en moyenne, date où physiologiquement le taux des facteurs II, VII et X devrait être revenu à la normale.

Beaucoup plus significatif est le taux du facteur V.

Dans les quatre observations où le syndrome hémorragique est considéré comme pur, le facteur V est abaissé ou effondré, compris entre 2 et 35 %.

Dans les observations non pures, les taux inférieurs à 10 % participent probablement de deux affections : insuffisance cellulaire hépatique et coagulopathie de consommation. La preuve n'en est apportée que dans l'observation G 3, par le dosage des produits de dégradation de la fibrine (500 γ).

Le facteur V remonte à 100 % dans un délai moyen de six jours ; il est plus difficile d'apprécier le délai de normalisation des facteurs II et VII, étant donné la variation des chiffres physiologiques à cet âge. On peut considérer que dans le délai de six jours pendant lequel se normalise le facteur V, le facteur II remonte à un taux variant entre 40 et 100 %, et le facteur VII également.

Reproductivité

Les troubles de l'hémostase sont reproductibles lors de la réintroduction de galactose dans l'alimentation. C'est ce qui

... / ...

TABLEAU IV

Galactosémie congénitale

Hémostase

Obs. n°	% Facteurs II	% Facteurs V	% Facteurs VII + X	Fibrinogène g/l	plaquettes /mm3	
1	< 1	< 1	< 2	indosable ≃ 0	60 000	non pur
2	13	2	7	1,50	165 000	pur
3	incoagulable, dosable		non	0,20	40 000	non pur CIVD certaine PdF = 500 γ
4	27	0,5	17	0,25	31 000	non pur
5	< 10	17	< 10	normal	120 000	pur
6	17	4,5	24	2,10	120 000	pur
7	20	35	35	normal	225 000	pur
8	< 10	< 10	< 10	1,30	100 000	pur, limite
Moyenne des observations pures	14	14	17			

a été observé à deux reprises dans notre deuxième observation (tableau I et figure n° 1).

Revenons à cette observation : le diagnostic de galactosémie ayant été évoqué, et le galactose supprimé de l'alimentation, les facteurs du complexe prothrombique reviennent à un taux normal de 100 % le 18ème jour de la vie, après 8 jours de régime sans galactose. Aux 18ème et 19ème jours, on donne par erreur un biberon de 40 g de lait de femme, soit environ 1 g/kg de galactose. Des vomissements apparaissent, avec ballonnement intestinal et hypotonie. Dès le 19ème jour, les facteurs de la coagulation sont entre 40 et 45 %. Ils s'effondrent le lendemain : facteur II : 31 % ; facteur V : 6 % ; facteur VII : 15 %. Ils ne redeviendront normaux que dix jours plus tard, dix jours de régime dépourvu en galactose. Au 37ème jour de la vie, les facteurs sont à un taux normal, une épreuve au galactose (ingestion de 1 g/kg de galactose, soit 45 g de lait de femme) provoque en 24 heures un nouvel effondrement des facteurs de la coagulation : facteur II : 27 %, facteur V : 15 %, facteur VII : 22 %. Le facteur V se normalisera plus rapidement, en 5 jours.

Tous se passe donc comme si l'apport de galactose stoppait la synthèse hépatique des protéines, inhibition transitoire et reversible au fur et à mesure de l'élimination du galactose - 1 - phosphate de la cellule hépatique. Les protéines disparaissent de la circulation au rythme de leur demi-vie biologique, cependant, si l'on admet pour le facteur V une période de 36 heures, nombre sur lequel s'accordent les auteurs (6, 59) la chute du taux du facteur V est beaucoup plus rapide que l'on ne pourrait s'y attendre.

2° L'intolérance héréditaire au fructose

L'atteinte biologique est moins profonde que dans la galactosémie (tableau V).

Dans les trois observations où les facteurs du complexe prothrombique sont effondrés (observations F 1, 6, 7), le taux de fibrinogène et des plaquettes laisse un doute quant à l'éventuelle association à une coagulopathie de consommation, en particulier dans l'observation F 1.

Dans les observations où le syndrome hémorragique est pur, le déficit de tous les facteurs est nettement moindre. En fait, l'ensemble des observations d'intolérance au fructose n'est nullement

TABLEAU V

Intolérance héréditaire au fructose

Hémostase

Obs. n°	% Facteurs			Fibrinogène	Plaquettes	Pureté
	II	V	VII + X	g/l	/mm3	
1	13	24	8	0,10	50 000	non pur
2	hémostase non étudiée lors du syndrome hémorragique					
3	31"5 /14"5	33"5 /23"5	43"/ 20"5		160 000	pur
4	30	9,9	45	0 ? puis 2	105 000	pur ?
5	22	58	34		230 000	pur
6	< 10	10	< 10	0,80	140 000	non pur
7	< 10	< 10	< 10	0,60	105 000	non pur
8	34	34	47	1,75	110 000	pur
Moyenne des cas purs	29	34	42			

comparable à l'ensemble des galactosémies, et aucune conclusion quantitative ne saurait être tirée de ces chiffres.

Les délais de normalisation après suppression du fructose sont comparables à ceux observés dans la galactosémie : facteur II : 8 jours, facteur V : 7 jours , complexe VII + X : 8 jours.

Cependant, dans deux observations, la normalisation a été beaucoup plus lente :

- observation F 6 : facteur V normalisé en trois semaines ; facteurs II et VII normalisés en 5 semaines. Il faut noter que l'enfant a peut être reçu un peu de fructose dans les médications à deux reprises.

- observation F 7 : normalisation dans un délai supérieur à 5 semaines, chez un enfant en très mauvais état général, et dont le foie a peut être souffert de collapsus et d'anoxie.

Reproductivité

L'étude de l'hémostase pendant une épreuve de charge en fructose a été étudiée quatre fois à distance de la période néo-natale. Les résultats figurent sur le tableau VI et les figures 3, 4 et 5.

La perfusion de fructose entraîne une baisse des facteurs, précoce, sensible dès la deuxième heure ; leur taux passe par un minimum à la 12ème ou 24ème heure, puis remonte et se normalise vers la 48ème heure après la fin de la perfusion.

LESIONS HISTOLOGIQUES HEPATIQUES

On observe typiquement l'association d'une stéatose et d'une fibrose portale, annulaire ou intra-lobulaire.

Il n'y a pas de signe inflammatoire ; ceci est très évocateur d'une maladie métabolique.

Le tableau VII rapporte les lésions histologiques observées lors de la première ponction-biopsie hépatique.

TABLEAU VI

Intolérance héréditaire au fructose

Evolution des facteurs du complexe prothrombique

au cours d'une épreuve de charge en fructose (I. V.)

Facteur	Age au moment de l'épreuve	Dose g/kg	Avant	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h
II	4 ans	1,0	≥ 100	> 100	> 100	> 100		> 100	> 100
V			> 100	81	65	88		58	68
VII+X			> 100	93	88	> 100		> 100	> 100
II	5 ans	0,2	> 100	> 100	> 100	98	97	98	
V			> 100	> 100	64	63	48	36	
VII+X	[illegible]		60	58	44	33	38	60	
II	4 mois 1/2	0,2	100	100	92	88		79	87
V			100	110	105	73		82	100
VII+X			100	100	84	84		77	83
V	3 mois	0,5					légère baisse		

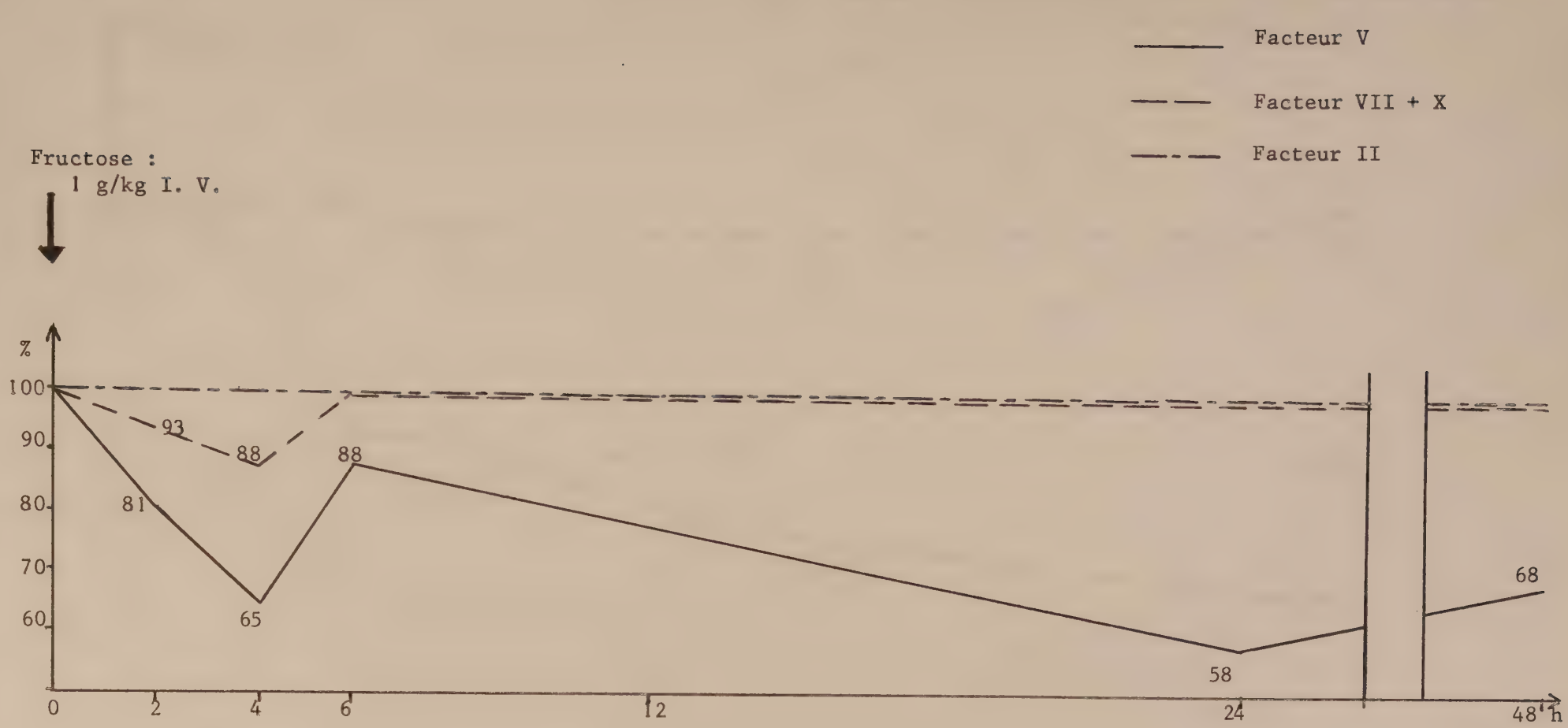


Figure n° 3 - Observation n° 2
Evolution des facteurs du complexe prothrombique
sous charge en fructose

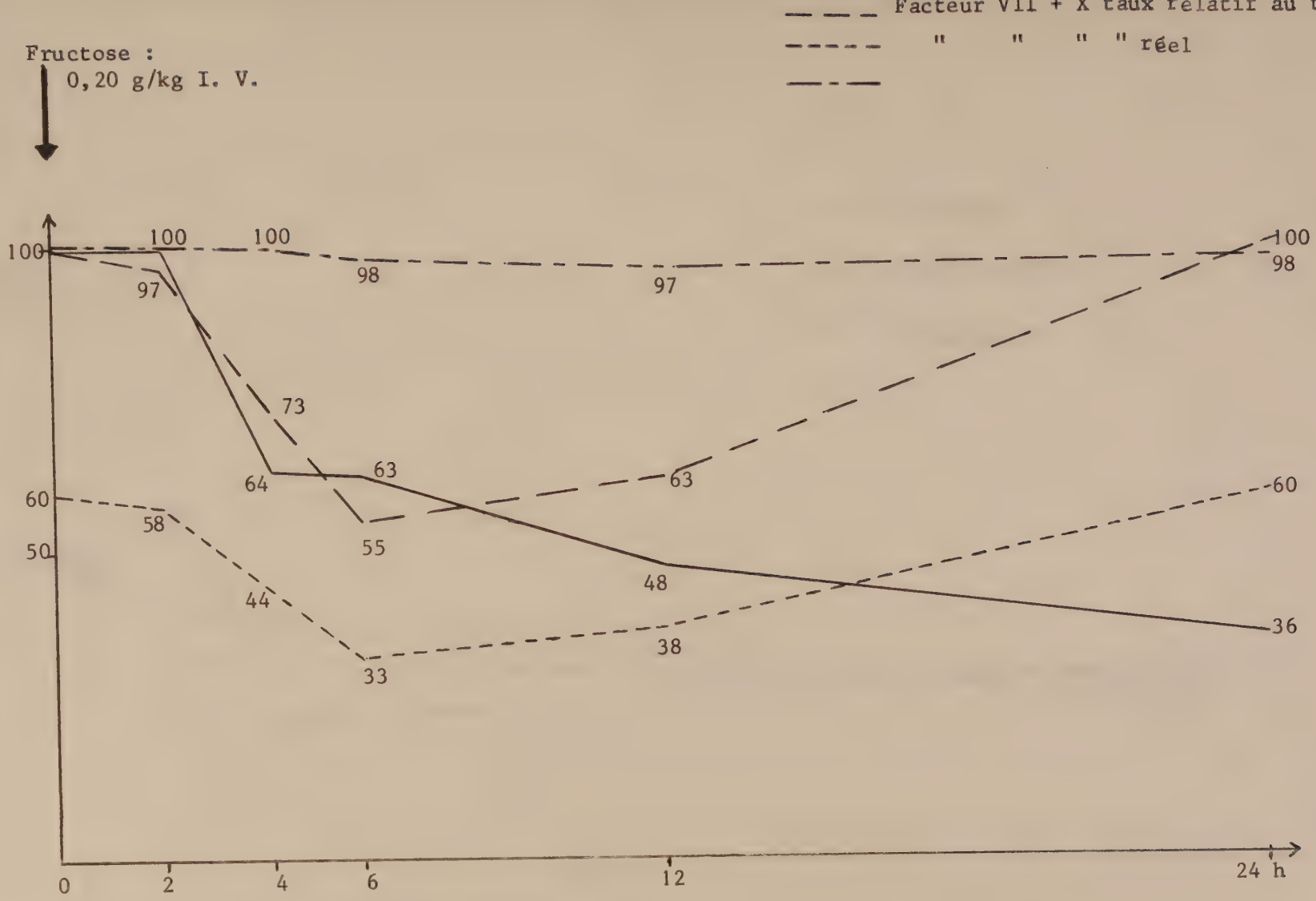


Figure n° 4 - Observation n° 3
Evolution des facteurs du complexe prothrombique sous charge en fructose

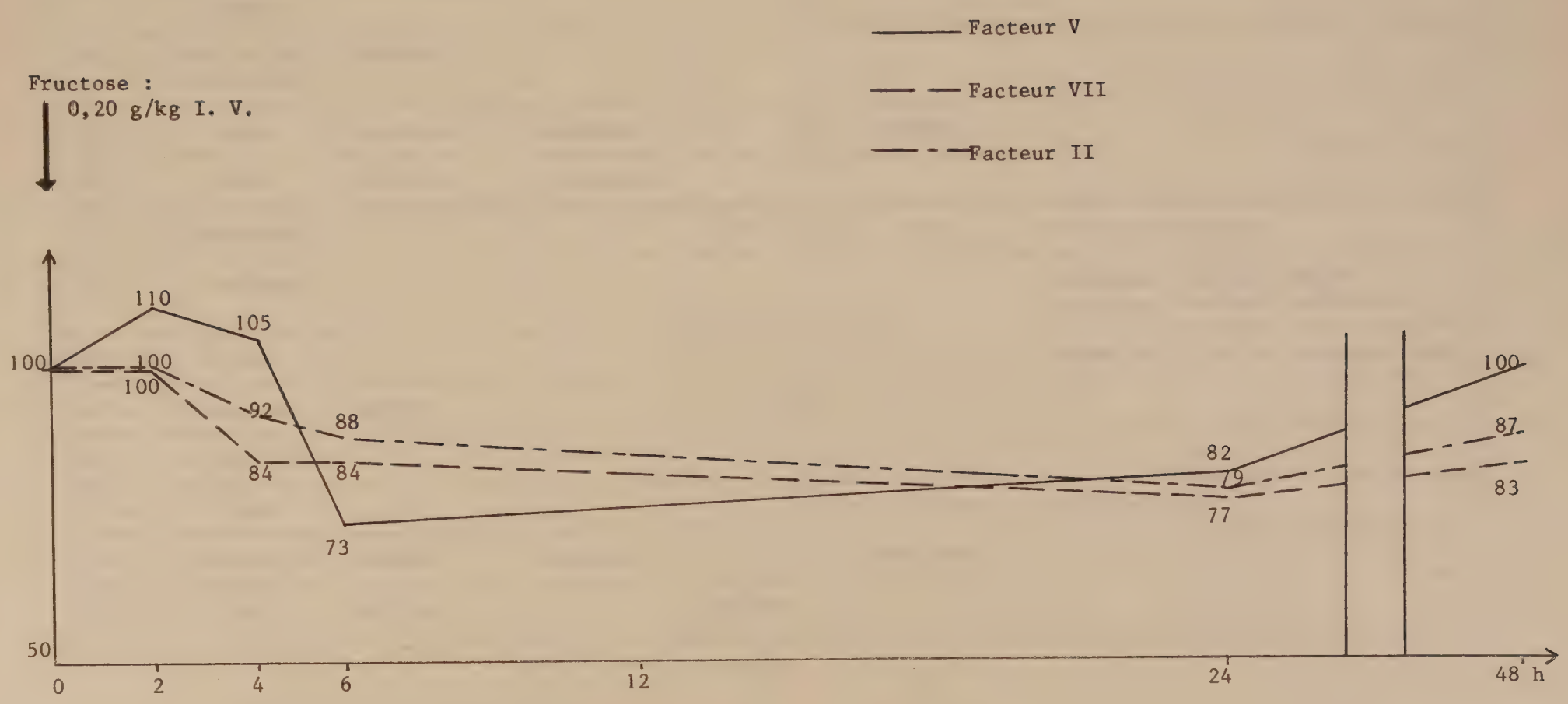


Figure n° 5 - Observation n° 5
Evolution des facteurs du complexe prothrombique
sous charge en fructose

Lésions histologiques lors de la première ponction-biopsie hépatique

Obs.	Age	Stéatose	Fibrose Portale	Fibrose Annulaire	Fibrose Intralobulaire	Remarques
OG 1	post mortem 4 jours	très discrète				
OG 2	post mortem 6 semaines	discrète				
OG 5	1 mois	importante	modérée		modérée	
OG 7	1 mois	discrète	discrète			
OF 1	6 semaines	0	0	0	0	Histologie normale
OF 2	6 semaines				+	Surcharge biliaire minime surcharge ferrique importante
OF 3	2 mois			+		Rétention biliaire intralobulaire
OF 4	3 semaines	modérée			+	
OF 5	2 mois 1/2	+	+			
OF 6	3 mois	0			très discrète	Peu évocateur
OF 7	7 semaines	modérée	modérée		importante	
OF 8	3 mois	modérée		peut-être		

P H Y S I O P A T H O L O G I E

GALACTOSEMIE

Le métabolisme du galactose est schématisé sur la figure n° 6.

Le lait contient du galactose sous forme de lactose : galactose + glucose. Le lactose est hydrolysé dans l'intestin. Le galactose est absorbé activement. La plus grande partie traverse la muqueuse intestinale et suit la veine porte jusqu'au foie, où il est métabolisé. Une petite partie subit dans la cellule intestinale les mêmes modifications métaboliques que dans l'hépatocyte.

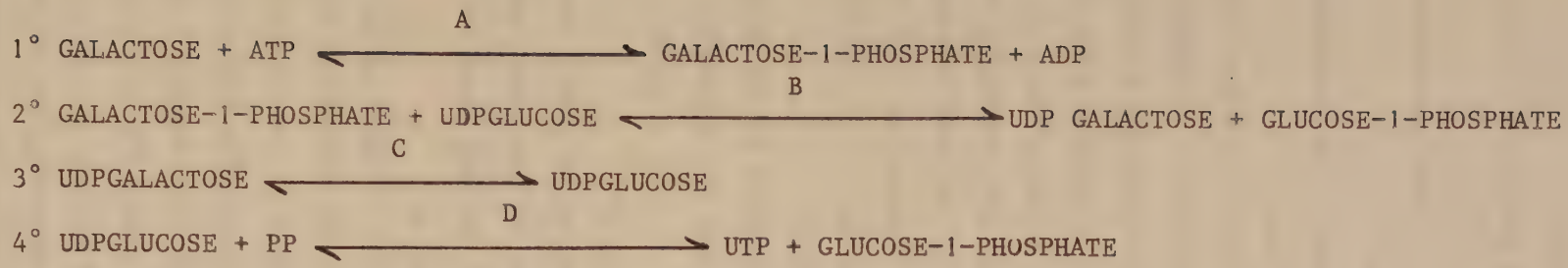
Le galactose est phosphorylé en galactose-1-phosphate sous l'influence d'une galactokinase. L'étape suivante fait intervenir la galactose-1-phosphate-uridyl-transférase ou galacto-transférase, dont l'absence ou le déficit est à l'origine de la galactosémie. La réaction s'écrit :

galactose-1-phosphate + ADTG = UDP galactose + glucose-1-phosphate.

Dans la galactosémie, le blocage de la voie métabolique entraîne dans l'hépatocyte une accumulation de galactose-1-phosphate. Or, l'UDP galactose représente la forme activée du galactose. Chez l'enfant, c'est sous cette forme que le galactose entre dans la synthèse des cérébrosides. C'est dire l'incidence du métabolisme du galactose dans le pronostic psycho-moteur dans les premiers mois et les premières années, pendant que se multiplient les cellules cérébrales. Par ailleurs, une épimérase transforme dans le foie l'UDP galactose en UDP glucose, qui entre alors dans le métabolisme glucidique vers la glycogénèse, ou le cycle de Krebs. En l'absence de galacto-transférase, le galactose-1-phosphate s'accumule donc dans tous les tissus.

Trois voies accessoires permettent cependant son élimination :

... / ...



A = galactokinase

B = galactose-1-phosphate uridyltransférase

C = UDPgalactose-4-épimérase

D = UDPglucose pyrophosphorylase

Figure n° 6 - Métabolisme du galactose

1° La voie de suppléance par réaction avec l'UDP galactose 1-phosphate + UDP donnant UDP galactose + PP.

Cette voie, en l'absence de galacto-transférase pourrait prendre une place prépondérante.

2° La transformation en galactitol par réduction en présence d'une aldose réductase.

3° Probablement aussi, la sortie passive du galactose-1-phosphate de l'hépatocyte suivant les mouvements de l'eau.

Dans la galactosémie, plusieurs théories sont proposées pour expliquer les troubles métaboliques (17,50). Celle de GAJDOS et LESTRADET (17) a l'avantage de rendre compte de l'ensemble des perturbations du métabolisme glucidique et protidique. Le phosphore y tient le rôle principal : entrant dans la composition des enzymes ATP, UTP, il est indispensable aux échanges énergétiques. Il existe dans le foie en quantité limitée, environ 2 mg/g de tissu hépatique, soit 500 mg dans le foie de 250 g d'un enfant normal pesant 5 kg ; soit encore 17 millimolécules. Or un biberon de 100 g de lait de femme apporte environ 3,6 g de galactose, soit 20 millimolécules.

Chaque molécule de galactose vient bloquer molécule à molécule le phosphate sous forme de galactose-1-phosphate, qui ne va s'éliminer par les voies de suppléance qu'en plusieurs jours (environ 8 jours).

Ainsi, le phosphore disponible dans le foie est bloqué sous forme de galactose-1-phosphate. Le phosphore circulant apporte une compensation de très loin insuffisante. La quantité de phosphore circulant chez un bébé normal est en effet de 1 à 2 millimolécule.

La source d'énergie disparaît ; il s'ensuit une inhibition de tout le processus métabolique, et en particulier de la synthèse des protéines. On s'attend donc à ce qu'elles disparaissent de la circulation en quelques durées de demi-vie biologique. La synthèse protéique reprendra parallèlement à la libération de phosphate lors de l'élimination du galactose par les voies de suppléance. A l'appui de cette hypothèse : le déficit en galactokinase qui bloque le métabolisme du galactose à un stade antérieur en empêchant la phosphorylation de galactose en galactose-1-phosphate ne s'accompagne d'aucune insuffisance hépatique.

... / ...

LE FRUCTOSE

Absent du lait de mère, présent dans la plupart des laits du commerce, sous forme de saccharose : fructose + glucose.

Son transfert intestinal est passif, plus lent que pour le galactose et le glucose.

Dans la cellule hépatique principalement, mais aussi la cellule intestinale et la cellule tubulaire rénale qui sont douées du même équipement enzymatique, le fructose subit le métabolisme schématisé sur la figure n° 7.

1° Le fructose peut emprunter deux voies métaboliques : la phosphorylation en fructose-1-phosphate, réaction catalysée par la fructokinase qui a pour le fructose une affinité très élevée. La réaction est inhibée par le produit de la réaction fructose-1-phosphate. La deuxième voie est une voie accessoire, c'est la phosphorylation directe du fructose en fructose-6-phosphate catalysée par une hexokinase. Cette réaction ne survient que lorsque la concentration du fructose dans le milieu est nettement supérieure à celle du glucose, le glucose inhibant la réaction.

2° Deux aldolases interviennent dans le métabolisme du fructose et sont atteintes à des degrés divers lors de l'intolérance héréditaire au fructose.

a) La fructo-1-phospho-aldolase catalyse la scission du fructose-1-phosphate en deux trioses : le phospho-dihydroxyacétone et le D-glycéraldéhyde. Ces deux trioses sont interconvertibles et, par ailleurs, le D-glycéraldéhyde peut subir une phosphorylation en D-glycéraldéhyde phosphate.

b) La 1-6-diphospho-fructaldolase catalyse la condensation en fructose-1-6-diphosphate de deux trioses phosphorylés : le phospho-D-glycéraldéhyde et le phospho-dihydroxy-acétone.

3° Les deux trioses peuvent donner de l'acide pyruvique qui va dans le cycle de Krebs ou de l'acide lactique.

4° Le fructose-6-phosphate se transforme en glucose-6-phosphate et passe dans le métabolisme du glucose.

5° Chez le sujet normal, les deux aldolases sont également actives. Dans l'intolérance héréditaire au fructose, seule manque la fructose-1-phosphate aldolase, cependant l'activité de la fructo-1-6-diphosphate aldolase est diminuée. Son activité est encore plus

... / ...

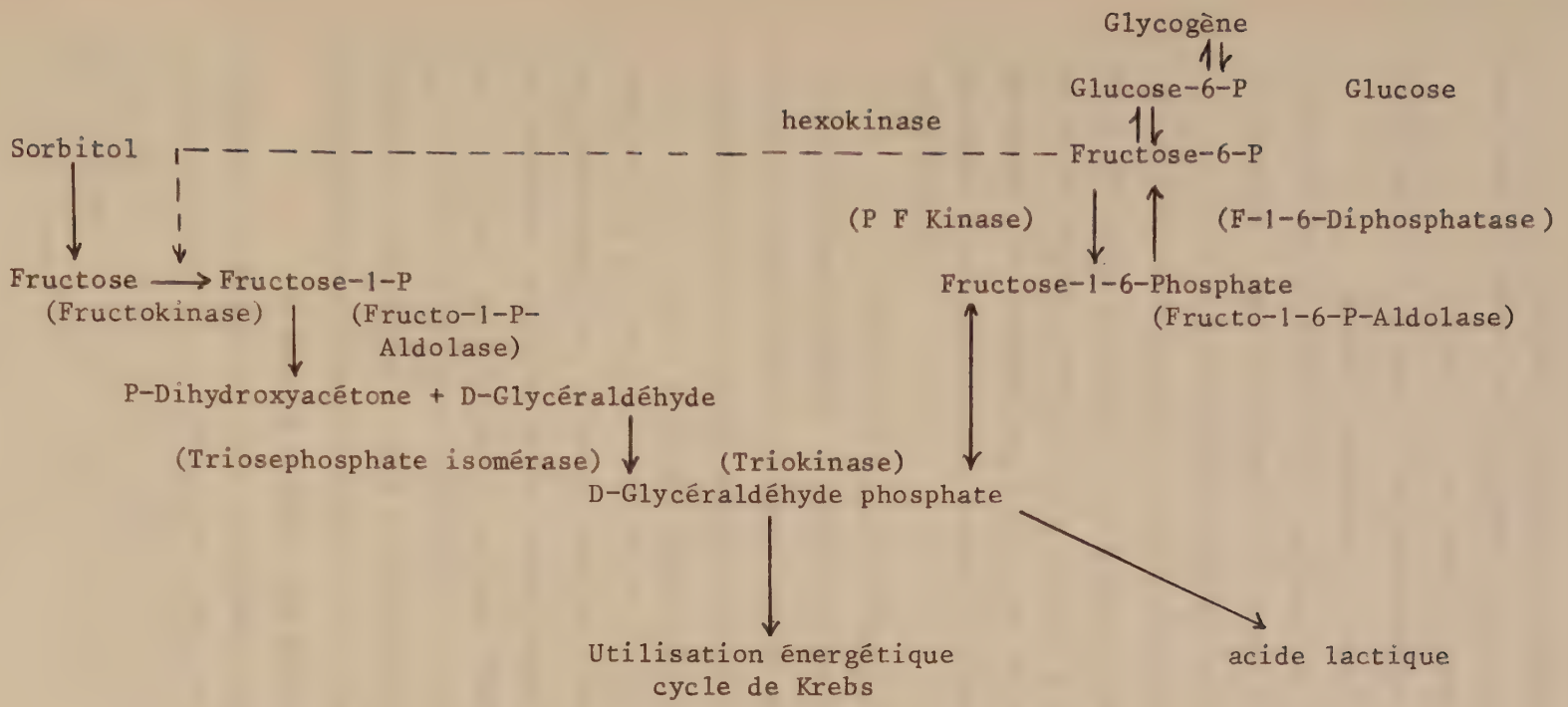


Figure n° 7 - Schéma simplifié du métabolisme du fructose

diminuée en présence de fructose-1-phosphate. On peut supposer :

a) que le fructose-1-phospho-aldolase intervient normalement dans la réaction catalysée par la fructose-1-6-diphospho-aldolase ;

b) que le fructose-1-phosphate exerce une action inhibitrice sur la fructose-1-6-diphospho-aldolase.

On peut reprendre à propos de l'intolérance héréditaire au fructose, la théorie de l'absence de disponibilité en phosphates. Le phosphore est ici bloqué sous forme de fructose-1-phosphate.

Cette théorie s'appuie sur la constatation par FROESCH (14) d'une chute profonde de la phosphorémie après administration de fructose. Ceci pouvant s'interpréter comme un passage du phosphore extra-cellulaire vers le foie tendant à compenser l'immobilisation du phosphore intra-hépatique sous forme de fructose-1-phosphate. Le phosphore extra-cellulaire reste d'ailleurs une compensation très insuffisante.

Certains faits cependant, s'opposent à cette hypothèse (9). Les divers travaux à l'origine des arguments pour ou contre cette théorie portent pour la plupart sur le métabolisme glucidique et, en particulier, sur l'hypoglycémie provoquée par le fructose.

a) Le fructose capté par le foie semble n'être pas phosphorylé en totalité : du fructose libre a été trouvé dans les biopsies hépatiques d'intolérants au fructose, par PITKANEN (38). Le phosphore est donc probablement bloqué en quantité moindre que ce que l'on peut prévoir par le calcul. FROESCH (14) a d'ailleurs montré que le fructose-1-phosphate inhibe la phosphorylation du fructose en fructose-1-phosphate ; mais elle favorise au contraire la phosphorylation en fructose-6-phosphate sous l'action de l'hexokinase.

b) Divers auteurs ont montré que chez les intolérants au fructose, le galactose est normalement transformé en glucose in vivo et in vitro. Or, son métabolisme comporte une phosphorylation. Il faut donc qu'il y ait de l'ATP libre pour le galactose, dont pour la néoglycogénèse. Il paraît donc difficile de rapporter l'hypoglycémie à un déficit en ATP.

LE FIBRINOGENE (5, 16, 34).

Cette glycoprotéine est le facteur de base de la coagulation sanguine. Il se trouve :

... / ...

- dans le plasma ;
- dans les plaquettes.

Si le fibrinogène plaquettaire est synthétisé dans les plaquettes ou dans les mégacaryocytes, le fibrinogène plasmatique est synthétisé par le foie.

Deux éléments entrent dans sa formule, qui peuvent ici nous intéresser : le phosphore et la fraction glucidique.

Par ailleurs, chez le nouveau-né, le fibrinogène est un fibrinogène foetal, comportant quelques différences par rapport au fibrinogène adulte.

1. Le phosphore

Le fibrinogène contient chez le foetus, deux fois plus de phosphore que chez l'adulte : foetus : 4,6 µg par 100 mg de protéines - adulte : 2,1 µg par 100 mg de protéines.

Le fibrinogène a une durée de demi-vie biologique d'environ 2,5 à 4 jours ; le foie du nouveau-né fabrique environ 250 mg de fibrinogène par jour, pour lequel il faut donc environ une dizaine de µg de phosphore. On peut donc supposer que ce n'est pas le facteur limitant lors du blocage du phosphore intra-hépatique par le galactose, et que le phosphore circulant suffirait probablement largement à la synthèse du fibrinogène.

2. La fraction glucidique

est formée de la répétition d'un trisaccharide : acide sialique, D galactose, N acétyl-glucosamine.

Cette fraction glucidique est la même dans le fibrinogène foetal et dans le fibrinogène adulte. Elle est indispensable à la coagulation.

La destruction sélective in vitro de cette fraction, diminue la coagulabilité du fibrinogène par la thrombine. La fraction protéique est d'abord synthétisée ; puis une série de transférases catalysent au niveau de l'appareil de Golgi le branchement de ce trisaccharide ; dans l'ordre, sont branchés : la N acétyl-glucosamine, le D galactose et l'acide sialique.

Une galactosyl-transférase catalyse la réaction :
ADP galactose + N acétyl-glucosamine - protéine = galactose - N acétyl glucosamine - protéine + UDP.

On peut donc supposer que dans la galactosémie, l'absence

d'UDP galactose ralentit, perturbe ou inhibe la synthèse du fibrinogène.

Ceci n'est qu'une simple hypothèse qui permettrait d'expliquer le chiffre souvent bas du fibrinogène trouvé dans nos observations.

En fait, sur les huit observations de galactosémie, les trois chiffres effondrés du fibrinogène correspondent vraisemblablement à une coagulopathie de consommation.

... / ...

G E N E T I Q U E

GALACTOSEMIE

Le taux de synthèse de la galacto-transférase est déterminé génétiquement. (4, 33, 37). On connaît actuellement trois gènes :

- le gène normal, dit sauvage, G +, existant dans 95 % de la population ; transmission autosomique récessive ;

- le gène galactosémique, Gg, existant (33) dans 0,5 % de la population. Beutler estime la fréquence des hétérozygotes à 0,75 %, celle des homozygotes à 1/20 000, soit 0,005 % ; transmission autosomique récessive ;

- le gène Duarte Gd, existant chez 4 % de la population pour Mellman. Beutler estime la fréquence des hétérozygotes à 4 %, des homozygotes à 1/675, soit 0,0015. Ce gène induit une secrétion de galacto-transférase qualitativement et quantitativement différente du gène normal. Qualitativement, l'enzyme est différentiable de l'enzyme normale par sa mobilité à l'électrophorèse sur gel d'amidon. Elle apparaît comme un mutant du gène normal par suite, probablement, d'une substitution d'acide aminé. Transmission autosomique récessive.

Il est probable que ces trois gènes sont allèles, c'est-à-dire situés au même locus chromosomique. En effet, sur le plan quantitatif, tout se passe comme si chacun des gènes de l'individu commandait la moitié de la secrétion du pool global de galacto-transférase. Mais, alors que le gène normal permet 100 % de la secrétion, le gène Duarte ne permet qu'une secrétion de 50 % et le gène galactosémique aucune secrétion (tout au moins d'enzymes fonctionnelles).

Si ces gènes sont effectivement allèles, chaque individu possède au plus deux de ces gènes, s'il est hétérozygote, au moins un gène s'il est homozygote.

Six génotypes sont possibles ; le tableau VIII reproduit leur fréquence (selon Mellman) : le taux théorique d'enzymes secrétées

... / ...

TABLEAU VIII

Génotypes	Fréquence % population	Taux théorique d'enzyme	Nombre d'unités Kalckar
G+ G+	91,2	100	18,5 à 28,5
G+ Gd	7,64	75	13,5 à 18,5
Gd Gd	0,16	50	8,5 à 13,5
G+ Gg	0,95	50	8,5 à 13,5
Gd Gg	0,04	25	3 à 6
Gg Gg	0,0025	0	< 0,5

et la teneur en galacto-transférase des érythrocytes correspondant à chaque génotype.

Il existe une variante biochimique dans la race noire, comportant une dissociation du taux des synthèses dans les différents tissus. Ainsi, un hétérozygote galactosémique de race noire n'aura que 50 % du taux d'enzyme normal dans ses globules rouges, mais 100 % dans ses globules blancs.

Revenons à nos deux premières observations. Nous avons pu dresser l'arbre généalogique galactosémique de la famille de nos deux jumelles (figure n° 2).

Chez Delphine, le dosage enzymatique sur culture de fibroblastes a montré un taux d'enzyme à zéro. Chez la jumelle Elodie, le dosage n'a pu être fait. On peut penser,qu'elle soit vraie ou fausse jumelle, qu'elle était elle aussi homozygote galactosémique. Chez les autres membres de la famille, le dosage érythrocytaire a donné les résultats suivants (en unités Kalckar) :

- 4 unités chez le père, soit une activité enzymatique de 25 %, qui permet de penser qu'il est hétérozygote Duarte et galactosémique, hypothèse prouvée par la double mobilité de son enzyme à l'électrophorèse ;
- 16 unités chez le grand-père paternel, soit une activité enzymatique de 75 % (hétérozygote Duarte) ;
- 10 unités chez la grand'mère paternelle, soit une activité enzymatique de 50 % (hétérozygote galactosémique) ;
- 9,5 unités chez la mère, soit une activité enzymatique de 50 % (hétérozygote galactosémique probable).

En effet, ce taux d'activité enzymatique pourrait correspondre également à un homozygote Duarte, mais n'expliquerait pas le taux nul d'activité retrouvé dans la descendance ;

- 21,3unités chez le grand-père maternel, soit une activité enzymatique de 100 % correspondant à une homozygotie G +
- la grand'mère maternelle n'a pu être examinée.

Notre observation est très comparable à celle rapportée en 1971 par PHAM-HUY-TRUNG (37) qui décrit une famille comportant l'association d'une tare galactosémique classique et une tare de type Duarte.

A quel type se rattachent les autres observations :

... / ...

observation G 1 : non examinée, vraie jumelle probable de l'observation G 2.

Observation G 2 : taux nul, homozygote galactosémique.

Observation G 3 : taux nul, homozygote galactosémique.

Observation G 4 : taux 0. Chez le père, taux de galacto-transférase : 0,140 µmole (normale pour la technique : 0,318 ± 0,060 µmole); chez la mère, taux 0,135 µmole. Chacun des parents ayant 50 % du taux normal de galacto-transférase, on peut donc supposer qu'ils sont chacun hétérozygote galactosémique ; Sabine est homozygote galactosémique.

Observation G 5 : Le dosage de galacto-transférase érythrocytaire a été fait 16 jours après une transfusion de 30 ml de sang. Le taux est de 4,42 unités (normale pour la technique : 8 à 19 unités).

Observation G 6 : 13 jours après une transfusion de 125 ml de sang, le dosage enzymatique fait à Louvain montre un taux d'activité enzymatique de 1/10 du taux normal (chiffre non donné). Quarante jours après cette transfusion, le dosage enzymatique effectué à l'hôpital Cochin montre un taux de 2,3 unités Kalckar, la normale étant de 4 à 7 unités par g d'hémoglobine. Dans cette observation, le délai de trois mois après la dernière transfusion étant respecté, on peut supposer que Christian a un taux correspondant à 0 ou à 25 % du taux normal.

Observation G 7 : Dosage enzymatique : 1,5 unités (témoin 14,3 unités). Pas de transfusion antérieure.

Observation G 8 : dosage enzymatique : 1,4 unité : homozygote galactosémique probable.

Conclusion

Le syndrome hémorragique dans la période néonatale se rencontre chez les deux génotypes correspondant au déficit le plus profond en galacto-transférase : les homozygotes galactosémiques et les doubles hétérozygotes Duarte et galactosémique. Ce qui en fréquence, correspond à moins de 0,1 % de la population, soit moins de 1 sur 1000 nouveaux-nés.

L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

D'après les observations familiales relevées dans la littérature, il est très probable que le gène se transmet selon un mode

... / ...

récessif autosomique. Il n'a jusqu'à présent pas été possible de dépister les hétérozygotes, dont le test de tolérance au fructose et le dosage de l'aldolase sont normaux.

Le tableau IX rapporte les taux d'aldolase dans les huit observations.

TABLEAU IX

Obs. n°	ALDOLASES				F 1.6 di P. / F 1 P
	Fructose 1 phosphate		Fructose 1.6-diphosph.		
	Normale pour la technique:	Résultat	Normale pour la technique:	Résultat	Nle : 1,1-1,2
OF 1	6 à 12 u. i.	0,16	6 à 12 u.i.	0,86	5,2
OF 2	6 à 15 u.i.	0,36	6 à 15 u.i.	1,8	5,0
	3,3	1,6	13	9,0	
OF 3	? µmole FDP scindé/mn/g	0	? µmole FDP scindé/mn/g	1,4	
OF 4	?	0,006	?	0,09	15,0
OF 5		?		?	
OF 6	5 à 10 u.i.	0,36	5 à 10 u.i.	1,2	3,3
OF 7	rat témoin		rat témoin		
	0,37	0,028	1,09	0,4	14,3
					témoin : 2,9
OF 8	0,350 u.	0,002	0,350	0,071	35,0

D I A G N O S T I C

Devant un syndrome hémorragique et/ou des perturbations de l'hémostase, quand doit-on évoquer une anomalie du métabolisme des sucres, telle la galactosémie ou l'intolérance héréditaire au fructose ?

Il va sans dire que l'on n'évoquera pas une affection sans l'autre ; cependant, les circonstances de survie nous paraissent assez différentes pour qu'on les discute séparément.

DIAGNOSTIC POSITIF

GALACTOSEMIE

Rappelons que les troubles de l'hémostase surviennent vers le 8ème jour de la vie, au plus tôt le 4ème jour. Peu d'antécédents : anorexie, rejets. Signalons les pauses respiratoires dans trois cas, sans hypoglycémie. Mais les signes habituels manquent ; l'ictère a peu de valeur dans cette période d'ictère physiologique ; le gros foie est souvent encore absent. L'oeil n'est pas encore atteint. C'est donc systématiquement qu'il faut évoquer la galactosémie.

Comment affirmer le diagnostic :

- l'intérrogatoire peut mettre en évidence un dégoût pour le lait, une galactosémie connue, un syndrome hémorragique néo-natal dans la famille ;

- la galactosurie : elle est inconstante et n'est absolument pas spécifique ; elle témoigne seulement d'une diminution de la masse fonctionnelle hépatique ;

- l'épreuve au galactose, même si on avait le temps, nous a paru dangereuse, puisque susceptible de faire réapparaître le déficit en facteurs de l'hémostase.

... / ...

- le dosage de galacto-transférase (prélèvement fait avant toute transfusion), mais le résultat en est tardif.

Force est donc, au moindre doute, dès qu'on a évoqué le diagnostic, de supprimer tout apport lacté, ce qui suffira à corriger rapidement les troubles de l'hémostase.

INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

Le syndrome hémorragique survient en général plus tard que dans la galactosémie : dans les six observations où l'enfant est sevré à la naissance, les troubles de l'hémostase apparaissent entre le 6ème et le 30ème jour de la vie (moyenne 18 jours) ; chez les deux enfants sevrés secondairement, l'un à trois semaines, l'autre à un mois, le délai entre le sevrage et les troubles de l'hémostase était de 12 et 15 jours.

On connaît la difficulté du diagnostic de l'intolérance héréditaire au fructose chez les nourrissons (35). Le tableau X montre, parmi les signes classiquement évocateurs d'une intolérance au fructose, lesquels étaient présents dans nos huit observations au moment du syndrome hémorragique ou des troubles de l'hémostase.

- L'interrogatoire : fondamental pour préciser la date du sevrage ;

- les vomissements : constants, parfois isolés ;

- l'ictère et l'hépatomégalie sont notés dans 5 cas sur 8.

Le diagnostic fréquemment évoqué est celui d'une hépatite infectieuse lorsque la consistance du foie est normale, d'une hépatite cirrhogène lorsque l'hépatomégalie est ferme ou dure. C'est l'étude du bilan hépatique qui permet de s'orienter vers une étiologie métabolique et en particulier, l'existence des signes d'insuffisance hépato-cellulaire majeure : hypo-albuminémie, diminution du rapport d'estérification du cholestérol, déficit en facteur II, V, VII et X de l'hémostase.

L'absence de signes inflammatoires, habituelle à la période néo-natale, n'a que peu de valeur d'orientation. Ce n'est qu'après l'âge de 3 mois qu'elle serait en faveur d'une étiologie métabolique.

Enfin, l'atteinte rénale est un argument de valeur : méliturie (fructose ou autre sucre), protéinurie surtout, très fréquente, hyper-amino-acidurie.

Ce n'est donc souvent qu'au terme d'un bilan biologique complet que l'on évoque le diagnostic. Que faire lorsque le syndrome

TABLEAU X

Eléments du diagnostic de l'intolérance héréditaire au fructose au moment du syndrome hémorragique

Obs. n°	Antécédents familiaux	Vomissements	Ictère	Hépato-mégalie	Méliturie		Protéinurie	Protidémie g/l	Albuminémie g/l	Cholestérol E/T
					Fructose	Autre				
OF 1	-	+	-	+		+		42		
OF 2	+	+	+	+	+	+	+	36,5	23	
OF 3		+	+	+		+	+	59		0,25
OF 4	+	+	-	-	-	-	±		35	0,48
OF 5		+	sub.	+	-	-	-	50		
OF 6		+	-	-	-	-	+	53	33	0,25
OF 7		+	+	+	-	-	-	40		
OF 8		-	-	-	+		±			

hémorragique est inaugural (comme dans l'observation F 8) ou grave, mettant le pronostic vital en jeu ? Ici encore, il faut évoquer le diagnostic systématiquement, et, au moindre soupçon, supprimer tout apport de fructose.

Dans le cadre d'une insuffisance cellulaire hépatique, on élimine facilement :

- une anoxie hépatique. VERGOZ (58) a formulé l'hypothèse qu'une anoxie profonde survenant dans les premières heures de la vie, est susceptible de provoquer une insuffisance cellulaire hépatique transitoire ou définitive. Cette étiologie n'est discutable qu'au décours d'une souffrance néo-natale grave ;
- une autre anomalie du métabolisme glucidique, telle une glycogénose qui, exceptionnellement peut se manifester par un syndrome hémorragique néo-natal (40).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il ne peut être abordé qu'avec les résultats de l'étude de l'hémostase et du bilan hépatique. Il est d'autant plus complexe que les troubles de l'hémostase peuvent relever de plusieurs causes associées. Dans les premiers jours de la vie, on élimine facilement :

- un déficit congénital en l'un des facteurs de l'hémostase ;
- une thrombopénie néo-natale.

Plus difficilement, la maladie hémorragique du nouveau-né, qui survient typiquement au 3ème ou 4ème jour de la vie. Le syndrome hémorragique comporte un abaissement du taux des facteurs II, VII et X. Le facteur V, les plaquettes et le fibrinogène sont donc normaux. La recherche de l'administration de vitamine K à la naissance tiendra compte de l'éventuelle prise par la mère de médicaments anti-épileptiques, diminuant la sensibilité de l'enfant à la vitamine K.

Quelle que soit la date où survient le syndrome hémorragique, le plus difficile est d'éliminer une coagulopathie de consommation. Le mécanisme des troubles de l'hémostase est bien différent : il s'agit d'une hyper-consommation. Le tableau suivant met en évidence les différents troubles de l'hémostase, dans l'une et l'autre affection. Dans les cas typiques, les troubles de l'hémostase permettent de les différencier facilement.

... / ...

	Insuffisance hépato-cellulaire	Coagulation intra-vasculaire disséminée
Facteur VII + X	abaissé	normal
Facteur VIII	normal	abaissé
Facteur V	abaissé	abaissé
Facteur II	abaissé	normal
Plaquettes	normales	abaissées
Fibrinogène	normal ou abaissé tardivement dans les formes graves	abaissé
Produits de dégradation de la fibrine	Normaux	Augmentés.

En fait :

- le facteur VII qui, théoriquement, n'est pas consommé, et donc pas abaissé dans la coagulation intra-vasculaire, peut l'être en raison de l'anoxie, de l'acidose, de l'immaturité hépatique qui concourent à en diminuer la synthèse. Effectivement, les taux de facteur VII dans les huit observations de coagulation intra-vasculaire disséminée rapportées par SAINT-MARTIN sont comparables à ceux de nos observations. Il en est de même pour le facteur II ;

- le fibrinogène, théoriquement abaissé dans la coagulopathie de consommation, peut l'être également dans l'insuffisance hépato-cellulaire grave, tardivement ;

- les plaquettes peuvent ne s'abaisser que secondairement dans la coagulopathie de consommation.

Le meilleur élément de diagnostic différentiel est donc le dosage des produits de dégradation de la fibrine, normaux dans la galactosémie et l'intolérance héréditaire au fructose, augmentés dans la coagulopathie de consommation.

Mais les deux affections peuvent coexister ; la preuve de la coagulopathie de consommation n'élimine donc pas formellement une intolérance au galactose ou au fructose. C'est le cas de notre observation G 3, peut-être des observations G 4 et G 8, où la baisse du fibrinogène et la thrombopénie n'ont pas reçu d'explication ; et, parmi les observations d'intolérance héréditaire au fructose, de l'observation F 1.

... / ...

Donc, devant une coagulopathie de consommation dont l'étiologie n'est pas claire, dont l'expression biologique n'est pas pure, il faut, avant toute transfusion, faire des prélèvements en vue du dosage enzymatique, et supprimer de l'alimentation galactose et fructose.

Cette attitude de prudence nous paraît d'autant plus justifiée qu'elle ne comporte aucun inconvénient pour l'enfant.

Rapport entre l'insuffisance hépato-cellulaire et la coagulopathie de consommation.

Pour quelle raison le syndrome hémorragique de l'insuffisance hépato-cellulaire peut-il se compliquer d'une coagulopathie de consommation ?

1. Le collapsus et l'anoxie secondaire à l'hémorragie favorisent la coagulopathie de consommation. Ce mécanisme semble le plus probable.

2. Par ailleurs, l'insuffisance fonctionnelle hépatique diminue la clearance des activateurs de la fibrinolyse, et provoque donc cette fibrinolyse.

La plasmine fragmente la fibrine en produits de dégradation, lyse le fibrinogène, les facteurs II, V, VII et X, VIII, IX. Théoriquement, la fibrinolyse se différencie biologiquement de la coagulation intra-vasculaire disséminée par l'absence de thrombopénie.

En pratique, il y a probablement très souvent une intrication des trois éléments : insuffisance cellulaire de production des facteurs, coagulopathie de consommation, et fibrinolyse.

... / ...

T R A I T E M E N T

Il dépend - de la gravité du syndrome hémorragique
- de la certitude diagnostique.

1° Le traitement symptomatique

Remonter le taux des facteurs de l'hémostase :

- soit par exsanguino-transfusion, indispensable si on n'a pas éliminé formellement la possibilité d'une coagulopathie de consommation. C'est seulement dans ce cadre que l'on discutera l'indication d'une héparinothérapie. On n'oubliera pas, au début de l'exsanguino-transfusion, de faire les prélèvements pour les dosages enzymatiques. L'exsanguino-transfusion de sang frais étant d'efficacité transitoire, sera renouvelée à la demande, jusqu'à remontée des facteurs ;

- soit par apport de facteurs :

On évite le PPSB, qui apporte les facteurs II, VII et X mais comporte des risques :

. risque d'aggraver une coagulation intra-vasculaire disséminée ;

. risque d'hépatite.

De toutes façons, le PPSB ne pallie pas le déficit du facteur V, qui ne peut être apporté que par du sang ou du plasma frais, ou du plasma conservé à - 20°C. On considèrera l'hémostase comme assurée quand le facteur V est à un taux supérieur ou égal à 25 %.

2° Le traitement étiologique

Supprimer de l'alimentation le galactose et/ou le fructose. Voir le chapitre diététique. On n'oubliera pas surtout de vérifier l'absence de fructose dans les diverses préparations médicamenteuses prescrites.

D I E T E T I Q U E

La suppression de l'alimentation du galactose et/ou du fructose est impérative.

GALACTOSEMIE

1° Aliments interdits dans la période néo-natale

a) Les sucres : galactose, lactose, galactosides.

b) Les produits laitiers : lait de femme, laits animaux naturels, laits industriels.

2° Aliments autorisés

a) Sucres : glucose, fructose, saccharose, dextrine-maltose.

b) Produits laitiers : substituts du lait :

- Nutramigen (Mead-Johnson) (vitaminé, contient du saccharose) ;
- Galactomin (Trufood) (sans vitamine, ne contient pas de saccharose) ;
- Low lactose milk food (Cow et Gate) (sans vitamine) ;
- Végélact B et C.
- Lait Nestlé AL 110.

INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

1° Aliments interdits

a) Sucres :

- les sucres de betterave, de canne, d'érable,
- les excipients médicamenteux et les dragées médicamenteuses, qui sont très souvent sucrés au saccharose ;
- la carotte.

b) Produits laitiers : laits industriels, en particulier lait concentré sucré, lait au miel, lait en poudre sucré.

... / ...

2° Aliments autorisés

a) Sucres : glucose, lactose, dextrine maltose.

b) Produits laitiers : lait humain frais, laits de banques de lait, laits évaporés non sucrés, laits industriels non sucrés ou sucrés au dextrine maltose.

Un point particulier :

Le Végébaby contient du stacchyose formé de saccharose (fructose + glucose) et de raffinose (glucose + galactose + fructose) ; il est donc théoriquement à éviter dans la galactosémie et dans l'intolérance héréditaire au fructose. Cependant, l'existence d'une hydrolyse dans l'intestin chez l'homme est un point controversé. De nombreux auteurs estiment que l'hydrolyse est nulle ou négligeable, et que le fructose et le galactose ne sont pas absorbés à partir du stacchyose.

C O N C L U S I O N

Nous rapportons huit observations de galactosémie congénitale et huit observations d'intolérance héréditaire au fructose, dont la symptomatologie a été dominée par des troubles de l'hémostase dans la période néo-natale.

L'insuffisance cellulaire hépatique est à l'origine d'un déficit des facteurs II, V, VII et X du complexe prothrombique, plus précoce et plus marqué dans la galactosémie que dans l'intolérance héréditaire au fructose.

Le déficit se répare en quelques jours, dès la suppression du sucre non toléré de l'alimentation. Il est susceptible de se reproduire lors de la réintroduction de ce sucre, même en quantité limitée.

Le diagnostic est d'autant plus difficile que le syndrome hémorragique est inaugural. Même en l'absence d'antécédents évocateurs, il faut évoquer une galactosémie et/ou une intolérance héréditaire au fructose, et au moindre doute, éliminer tout apport de galactose et/ou de fructose, sous quelque forme que ce soit - alimentaire, médicamenteuse - jusqu'à ce que le diagnostic soit formellement éliminé par le dosage enzymatique.

Les épreuves de charge seront évitées, ou menées avec la plus grande prudence, en surveillant le taux des facteurs de l'hémostase.

Une hypothèse physio-pathologique séduisante fait intervenir le blocage, dans la cellule hépatique, des échanges énergétiques indispensables à la synthèse des protéines, par l'absence de disponibilité en phosphore - immobilisé sous forme de galactose-1-phosphate ou de fructose - 1-phosphate.

Seules les formes graves de galactosémie, homozygoties galactosémiques ou hétérozygoties Duarte et Galactosémiques, sont

... / ...

susceptibles de se manifester ainsi.

Quant à l'intolérance héréditaire au fructose, aucune particularité génétique n'est actuellement connue, qui caractérise les formes à décompensation précoce.

B I B L I O G R A P H I E

1. ABALLI A. J., DE LAMERENS S. : Coagulation changes in the neonatal period and early infancy.
Ped. Clin. North Amer., 1962, 9, 785.

2. BACH C., LELUC R., GENTIL C., SCHAEFFER P., THUONG-TRIEU C., CRUMIERE C.: Une observation de galactosémie congénitale. Etude du métabolisme hydrocarboné.
Ann. Péd., 1968, 6, 354/98.

3. BERGER R. : Trisomie 13.
Presse méd., 1971, 79, 1969

4. BEUTLER E., BALLUDA M. C., STURGEON P., DAY R. W. : A new genetic abnormally resulting in galactose-1-P-uridyl-transferase deficiency.
Lancet, 1965, i, 353.

5. BLOMBACK B., BLOMBACK M. : Molecular defects and variants of fibrinogen.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 1970, 10, 671.

6. BLUM N., GROUCHY J. de, ALISON F. : Deux cas de trisomie 13 avec persistance d'hémoglobine embryonnaire Gower 2.
Ann. Génét., 1968, 10, 138.

7. CORNBLATH M., SCHWARTZ R. : Disorders of carbohydrate metabolism in infancy.
W. B. Saunders Edit., 1966.

8. DAVID M., DORCHE C., KISSIN C., DESSEMOND M., COTTE J., SELINE M. : Deux cas de double hétérozygotisme Duarte galactosémique découverts par dépistage systématique.
Pédiatrie, 1971, 26, 91.

9. DESBUQUOIS B., LARDINOIS R., GENTIL C., ODIEVRE M. : Effets d'une surcharge en phosphate de sodium sur l'hypoglycémie dans 11 observations d'intolérance héréditaire au fructose.
Arch. franç. Pédiat., 1969, 26, 21.

10. DESBUQUOIS G., LEROUX Th., LAUGIER J., ROLLAND J., ROSSIGNOL C., BREMOND J., LEROY J. : Problèmes de diagnostic et de traitement des syndromes de défibrination chez le nouveau-né.
Arch. franç. Pédiat., 1970, 27,797.

11. DONGRADI M. R. : Le métabolisme du galactose et ses perturbations chez l'enfant.
Thèse, Paris, 1965.

12. DUBOIS R., LOEB H., MALAISSE-LAGAE F., TOPPET M. : Etude clinique et anatomo-pathologique de deux cas d'intolérance congénitale au fructose.
Pédiatrie, 1965, 20, 5.

... / ...

13. FARRIAUX J. : Galactosémie.
in Actualités métaboliques en pédiatrie. Paris, 1969, 245.

14. FROESCH E. R. : Essential fructosemia and hereditary fructose intolerance.
in The metabolic basis of inherited diseases.
Stanbury J. B.,
McGrow Hill Book Co. édit., 1966, 124.

15. FROESCH E. R., WOLF H. P., BAITSCH H., PRADER A., LABHART A. : Hereditary fructose intolerance. An inborn defect of hepatic fructose-1-phosphate splitting aldolase.
Amer. J. Med., 1963, 34, 151.

16. GAJDOS A. : Fibrinogène. Hypo et dysfibrinogénémies héréditaires.
Nouv. Presse méd., 1973, 2, 1067.

17. GAJDOS A., LESTRADET H. : Enzymopathies dans le domaine du métabolisme glucidique.
Masson édit., Paris, 1971, Fasc. 3

18. GENTIL C., COLIN J., VALETTE A. M., ALAGILLE D., LELONG M. : Etude du métabolisme glucidique au cours de l'intolérance héréditaire au fructose. Essai d'interprétation de l'hypoglucosémie.
Rev. franç. Et. clin. biol., 1964, 9, 596.

19. GENTIL C., VALETTE A. M., LEMONNIER A., COLIN J., ODIEVRE M., LELUC R., THUONG-TRIEU C., ALAGILLE D. : Etude du métabolisme glucidique au cours de la galactosémie congénitale.
Arch. franç. Pédiat., 1966, 23, 509.

20. HANSEN R. G., BRETTHAUER R. K., MAYES J., NORDIN J. H. : Estimation of frequency of occurence of galactosemia in the population.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 115, 560.

21. HASSAN M.
Thèse, Paris, 1967.

22. HATHAWAY W. E. : Care of the critically ill child : the problem of disseminated intra-vascular coagulation.
Pediatrics, 1970, 46, 767.

23. HOAG M. S., AGGELER P. M., FOWELL A. H. : Disappearance rate of concentrated proconvertin extracts in congenital and acquired hypoconvertinemia.
J. Clin. Invest., 1960, 39, 554.

24. HSIA D. Y. Y. : Clinical variants of galactosemia.
Metabolism, 1967, 16, 419.

25. HSIA D. Y. Y., WALKER F. A. : Variability in the clinical manifestations of galactosemia.
J. Pediat., 1961, 59, 872.

... / ...

26. JOSSO F. : Revue générale de la coagulation.
Path. Biol., 1970, 18, 1107.

27. KARPATKIN M. : Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation.
Ped. clin. North Amer., 1971, 18, 23.

28. LEWIS J. H., FERGUSON E. E., SCHOENFELD L. : Studies concerning the turnover of fibrinogen ^{131}I in the dog.
J. Lab. clin. Med., 1961, 58, 247.

29. LESTRADET H., GENTIL M., PROCHOROW M., TICHET J. : Etude de l'utilisation du galactose injecté par voie veineuse chez les prématurés, les nouveau-nés et les jeunes enfants.
Arch. franç. Pédiat., 1969, 26, 621.

30. LOELIGER E. A., ESCH B. V. D., HAAR-ROMENY-WATCHER C. C., GOOI J. H. L.: Factor VII : its turnover rate and its possible role in the thrombogenesis.
Thromb. Diath. Haem., 1960, 4, 196.

31. McMILLAN C. W., WEISS A. E., JOHNSON A. M. : Acquired coagulation disorders in children.
Ped. clin. North Amer., 1972, 19, 1029.

32. MALLET R. : Petite clinique. Cachez ce sein où je ne saurais boire.
Rev. Prat., 1968, 23, 4477.

33. MELLMAN W. J., TEDESCO T. A., FEIGL P. : Estimation for the gene frequency of the Duarte variant of galactose-1-P-uridyl transferase.
Ann. Hum. Genet. London, 1968, 32, 1.

34. MESTER L., SZABADOS L. : Structure défectueuse et biosynthèse des fractions glucidiques dans les variantes pathologiques du fibrinogène.
Nouv. Rev. franç. Hémat., 1970, 10, 671.

35. ODIEVRE M. : Les difficultés du diagnostic de l'intolérance héréditaire au fructose chez le nourrisson.
Arch. franç. Pédiat., 1969, 26, 5

36. OLSON J. P., MILLER L. L., TROU P. S. B. : Synthesis of clotting factors by the isolated perfused liver.
J. clin. Invest., 1966, 45, 690.

37. PHAM-HUU-TRUNG, GLAESNER G., PINOT C., JEROME H., MOZZICONACCI P. : Association de galactosémie "classique" et d'une variante du type "Duarte" dans une gamille de galactosémiques.
Arch. franç. Pédiat., 1971, 28, 147.

38. PITKANEN E., PERHEENTUPA I. : Eine biochemische Untersuchung über zwei Fälle von Fructose-Intoleranz.
Ann. Paed. Fenn., 1962, 8, 236.

... / ...

39. POLONOVSKI C., COLIN J. : Explorations biologiques en pédiatrie. Expansion Scientifique Française édit., Paris, 1963.

40. ROSSIER A., CALDERA R., SARRUT S., HOULLEMARE L. : Les glycogénoses néonatales. Arch. franç. Pédiat., 1960, 17, 886.

41. ROYER P., LESTRADET H., HABIB R., LARDINOIS R., DESBUQUOIS B. : L'intolérance héréditaire au fructose. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 115, 805.

42. SAINT-MARTIN J., HUAULT G., JOSSO F., JOLY J. B., KACHANER J., FERON J. F. : Coagulopathies de consommation chez le nouveau-né. A propos de 8 observations. Arch. franç. Pédiat., 1971, 28, 17.

43. SCHACHTER H., JABBAL I., HUDGIN R., PINTERI L. L. : Intra-cellular localization of liver sugar nucleotide glycoprotein glycosyltransferase in a Golgi-rich fraction. J. Biol. Chem., 1970, 245, 1090.

44. SCHAPIRA F. : La galacto-1-phospho-uridyltransférase du globule rouge dans la galactosémie congénitale. Bull. Soc. Chim. Biol., 1970, 52, 1251.

45. SCHAPIRA F., NORDMANN Y., DREYFUS J. C. : La lésion biochimique de l'intolérance héréditaire au fructose. Détection immunologique d'une aldolase modifiée. Rev. franç. Et. clin. Biol., 1968, 13, 267.

46. SCHIFF : Diseases of the liver. Lippincott édit. 3ème éd. 1969.

47. SCHWARTZ-TIENE E. : Recherche sur le métabolisme des composés phosphorés à haut niveau énergétique dans la galactosémie expérimentale. Ann. Paediat. (suppl. Bibl. Paed. n° 70), 1959, 426.

48. SEGAL S., CHATRECASAS P. : The oxydation of ^{14}C galactose by patients with congenital galactosemia. Amer. J. Med., 1968, 44, 340.

49. SHERLOCK S. : Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publications édit. Oxford, 1968.

50. SIDBURY J. B. : Inhibition of phosphoglycomutase with galactose-1-phosphate. Abstracts 132nd Meeting of Amer. Chem., 27c.

51. SORIA J., SORIA C., SAMAMA M. : Dysfibrinogénémies acquises dans les atteintes hépatiques sévères. Coagulation, 1970, 3, 37.

... / ...

52. SOULIER J. P., PROU-WARTELLE O., JOSSO F. : Demi-vie de la prothrombine vraie (facteur II).
Nouv. Rev. franç. Hémat., 1962, 2, 673.

53. SRIVASTAVA S. K., BEUTLER E. : Auxiliary pathways of galactose metabolism.
J. Biol. Chem., 1969, 244, 6377.

54. STAMPFLER G., HEUMANN G., SCHNEGANS E. : Intolérance héréditaire au fructose et anomalies de la crase sanguine.
Pédiatrie, 1972, 27, 169.

55. STRAUB P. W. : A study of fibrinogen production by human liver slices in vitro by an immunoprecipitation method.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 130.

56. TEDESCO T. A., MAUMANN W. I. : Galactosemia : Evidence for a structure gene mutation.
Science, 1971, 172, 727.

57. VERGOZ J. : Effondrement du complexe prothrombique par anoxie hépatique chez l'homme.
Revue médico-chir. Maladies Foie, 1970, 45, 105.

58. VERGOZ J. : Insuffisance hépatique néo-natale par anoxie.
Sem. Hôp., 1969, 45, 2321.

59. WEBSTER W. P., ROBERTS H. R., PENICK G. D. : Hemostasis in factor V deficiency.
Amer. J. Med. Sci., 1964, 248, 194.

60. WITT I., MULLER H. : Phosphorus and hexose content of human foetal fibrinogen.
Biochem. Bioph. Acta, 1970, 221, 402.

Vu, le Président de Thèse,
A. ROSSIER

Vu, le Doyen de la Faculté
F. DELBARRE

Vu, et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie
R. MALLET

Vu, le Président de Thèse,
A. ROSSIER

Vu, le Doyen de la Faculté
T. DELBARRE

Vu, et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie
R. MALLET